

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel

(Direktor: Prof. Dr. O. GSELL)

# Hereditäre Nephritis und Schwerhörigkeit

Klinische und biochemische Untersuchungen  
mit Aminosäure- und Fettstoffwechselstörungen  
bei einer Familie aus der Schweiz

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Basel

vorgelegt von

**Fritz Christoph Minder**

von Huttwil BE

1965

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG, Würzburg

Von der medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag  
von Prof. Dr. O. GSELL

Tag der Promotion: 4. Mai 1965

Die Arbeit erschien unter den Namen MINDER, DUBACH und ANTENER  
in Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 158, S. 601—632 (1965)  
Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg · New York

*Meinen Eltern gewidmet*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel  
(Direktor: Prof. Dr. O. GSELL)

## Hereditäre Nephropathie und Schwerhörigkeit

(mit Aminosäuren- und Fettstoffwechselstörungen  
in einer Familie aus der Schweiz)

Von

F. C. MINDER

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. Juni 1965)

Das familiäre Auftreten von Hämaturie und Proteinurie ist zum ersten Mal 1875 von DICKINSON<sup>7</sup> als Syndrom beschrieben worden. In der Folgezeit haben vor allem GUTHRIE<sup>14</sup> und HURST<sup>16</sup> eine Sippschaft untersucht und die Hypothese einer „hereditären, familiär-kongenitalen, hämorrhagischen Nephritis“ aufgestellt. 1927 hat ALPORT<sup>1</sup> den Stammbaum von GUTHRIE<sup>14</sup> und HURST<sup>16</sup> weiterverfolgt und auf die Schwerhörigkeit als drittes Hauptsymptom dieses Syndroms hingewiesen.

Bis 1964 sind in den meisten Ländern der alten und der neuen Welt 30 Sippen mit diesen drei Hauptsymptomen in verschiedener Ausprägung beobachtet worden. Einige Autoren haben dabei auf weitere Symptome aufmerksam gemacht, wie z.B. SCHAFFER u. Mitarb.<sup>39</sup> auf cerebrale Funktionsstörungen mit geistigem Entwicklungsrückstand, GOLDBLOOM u. Mitarb.<sup>11</sup> und JUNOD<sup>18</sup> auf Augenanomalien und BRAUN und BAYER<sup>4</sup> auf Doppelmißbildungen der ableitenden Harnwege und Knochenveränderungen an den Fingern.

In der neuesten Literatur wird das Syndrom mit einer Aminosäurestoffwechselstörung in Beziehung gesetzt, welche vor allem die Aminosäuren Prolin, Hydroxyprolin und Glycin betrifft. Als erste beschrieben WALLACE und JONES<sup>46</sup> 1960 eine Sippschaft mit familiärer Glomerulonephritis und generalisierter Aminoacidurie. Sie deuteten die Aminoacidurie als renale Stoffwechselstörung und sahen darin einen möglichen ätiologischen Faktor des familiären Nierenleidens. Später berichteten SCHAFFER u. Mitarb.<sup>39</sup> von einer Sippe mit hereditärer Nephropathie, Schwerhörigkeit, cerebralen Funktionsstörungen und Hyperprolinämie. In Deutschland stellten FUHRMANN<sup>10</sup> und NIETH<sup>27</sup> zwei Sippen vor, die eine mit, die andere ohne Aminosäurestoffwechselstörung.

In der vorliegenden Arbeit wird über einen schweizerischen Stammbaum mit hereditärer Nephritis und Schwerhörigkeit berichtet, der 1952 von GSELL entdeckt und 1962 von DUBACH und GSELL<sup>8</sup> kurz erwähnt worden ist. Dort sind drei Brüder aus der zweiten Generation, welche in jugendlichem Alter an Urämie gestorben waren, und ein Nachkomme

aus der letzten Generation, der wohl am schwersten befallen ist, beschrieben worden. Dieser Nachkomme wird jetzt als Hauptfall besonders eingehend untersucht und stellt mit seinen drei verstorbenen Onkeln den Ausgangspunkt unserer Untersuchung dar. Die ganze Sippe zählte am Ende des Jahres 1964 30 Personen. Die Stammeltern St. J. A. und St. Jos. hatten 11 Kinder und 26 Enkel, von denen heute noch 7 Kinder und 22 Enkel am Leben sind.

## Material und Methoden

### 1. Klinische Untersuchung

Insgesamt wurden 27 Personen untersucht, 10 Erwachsene und 17 Kinder. Die Familie stammt aus Oberriet, Kanton St. Gallen. Auch heute noch wohnen mit Ausnahme der Familie Hu. alle in der Ostschweiz. Die Untersuchung war deshalb in einer kurzen Zeitspanne möglich. Die sieben Familien wurden nacheinander zuhause aufgesucht. Es wurde den Untersuchten weder eine Diät noch eine Einschränkung der Lebensgewohnheiten auferlegt.

Anhand eines Fragebogens wurde von jedem Familienmitglied eine Anamnese aufgenommen und die Angaben beim Hausarzt oder im Spital vervollständigt und ergänzt. Die Untersuchung umfaßte eine Gehörprüfung mit Otoskopie, Bestimmung der Hörweite in Flüsterzahlen und die drei Stimmgabelversuche nach RINNÉ, WEBER und SCHWABACH. Ferner wurde am rechten Arm des sitzenden Probanden nach 10 min Ruhe der Blutdruck gemessen. Die Familie Stu. mit 3 Mitgliedern wollte an der Untersuchung nicht teilnehmen. Nach Angaben der Mutter Stu. Joh. wären alle gesund, und weder bei ihr, noch bei ihren erwachsenen Kindern wären die für das fragliche Erbkleiden typischen Symptome beobachtet worden. Im weiteren konnten drei Säuglinge nicht in die Untersuchung einbezogen werden.

### 2. Biochemische Untersuchung

**a) Blut.** Jedem blutsverwandten Familienmitglied wurden mindestens 4 Std nach der letzten Mahlzeit 20 cm<sup>3</sup> Blut venös entnommen und im nächsten Spital oder beim Hausarzt zentrifugiert. Das Serum wurde in einem mitgeführten Trocken-eisbehälter sofort tiefgefroren.

Am Serum wurde eine Gesamteiweißbestimmung mit dem Biuret-Reagens nach WEICHSELBAUM<sup>47</sup> (normal 6,3—7,8 g-%) durchgeführt. Der Harnstoff wurde mit der „Hyland“-Testpackung nach der Urease-Methode (normal 20—46 mg-%) bestimmt, das Cholesterin mit der Testpackung „Schweizerhall“ nach der Methode von RICHTERICH<sup>36</sup> (normal 140—280 mg-%). Ferner wurde eine Papirelektrophorese mit dem „Beckman Analytrol Modell R“ ausgeführt und eine Kreatininbestimmung nach der Methode von ZENDER und FALBRIARD<sup>50</sup> (Normalwerte für Männer 0,53—1,19 mg-%, für Frauen 0,56—0,86 mg-%) gemacht. Die angegebenen Normalwerte gelten immer für Erwachsene, diejenigen für Kinder sind den Geigy-Tabellen entnommen und werden der Übersichtlichkeit halber hier nicht wieder gegeben.

**b) Urin.** Von jedem blutsverwandten Familienmitglied wurde in Plastikflaschen ein 24 Std-Urin gesammelt. Das Volumen wurde gemessen und eine 100 ml Probe in zwei kleine Fläschchen abgefüllt. Das eine Fläschchen wurde im nächstgelegenen Spital oder beim Hausarzt untersucht und das zweite sofort tiefgefroren.

Der Nachweis von Eiweiß und Zucker erfolgte mit dem „Haema-Combistix“ (Firma „Ames“). Der Urin-Stickstoff wurde mit dem Technikon-Autoanalyzer nach der Methode von KIELDAHL (normal 10—20 g/24 Std) bestimmt und das Kreatinin nach der Methode von ZENDER und FALBRIARD<sup>50</sup> (normal 60—70 mg-%). Im Sediment wurden Erythrocyten, Leucoeyten und Zylinder pro Gesichtsfeld und bei 400facher Vergrößerung gezählt.

**c) Hochspannungselektrophorese.** *Apparatur und Methodik:* Für unsere Untersuchung kam die von ANTENER und BURI\*<sup>2</sup> beschriebene Apparatur zur Anwendung. Als Kühlflüssigkeit wurde 1,2-Propylenglykol benützt.

Die Auftragung erfolgte auf Filterpapier von Schleicher und Schüll Nr. 2043 bm, welches auf eine Länge von 54 cm und eine Breite von 14—25 cm, je nach der Anzahl Familienmitglieder, zugeschnitten wurde. Die Auftragungslinie eines Familienmitglieds betrug 2,5 cm mit einem Zwischenraum von 0,5 cm. Zur Identifizierung der Testlösung wurden folgende Standardmischungen in  $\gamma/0,01$  ml aufgetragen:

*Standard I.* Tyrosin 10, Oxyprolin 5, Cystin 8, Asparaginsäure 3, Phenylalanin 9, Methionin 5, Leucin 3, Valin 2,  $\alpha$ -Amino-Buttersäure 1,5, Alanin 2, Histidin 8,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Amino-Buttersäure je 3, Lysin 6.

*Standard II.* Taurin 4, Tryptophan 5, Glutaminsäure 1,5, Prolin 5, Threonin 3, Serin 2, Sarkosin 4, Glycin 1,5, Arginin 6, Ornithin 9,5.

Der Puffer hatte bei einem pH 1,9 folgende Zusammensetzung: 120 ml konzentrierte Essigsäure und 26 ml konzentrierte Ameisensäure auf 1000 ml destilliertes Wasser. Er wurde alle 10—14 Tage erneuert.

Die elektrophoretische Auftrennung erfolgte bei einer Spannung von 7000 Volt und einer Stromstärke von 30—50 mAmp. in 50 min und die Entwicklung des Chromatogramms nach Trocknung in Heißluft während 7 min bei 100° C mit Ninhydrin- oder Isatinlösung. Die Ninhydrinlösung setzte sich zusammen aus 0,2 g Ninhydrin (Fisher), 30 ml konzentrierter Essigsäure, 4 ml Collidin\*\* und Butanol bis auf 100 ml. Die Lösung war bei 4° C eine Woche haltbar. Eine optimale Färbung erreichte man 6—24 Std nach der Zubereitung der Lösung. Die Isatinlösung bestand aus 0,2 g Isatin auf 100 ml Aceton. Sie mußte bei 4° C aufbewahrt werden; vor jeder Anwendung wurde 4% konzentrierte Essigsäure zugesetzt. Das Chromatogramm wurde mit diesen Lösungen besprüht und in Heißluft getrocknet, bei der Ninhydrinfärbung während 3 min bei 100° C, bei der Isatinfärbung während 2 min bei 150° C. Die fertigen Chromatogramme wurden in der Kühltruhe bei —28° C aufbewahrt.

*Vorbereitung des Untersuchungsmaterials für die Auftragung.* Die eiweißreichen Urine und alle Seren mußten ultrafiltriert werden\*\*\*. Ferner wurden sämtliche Urin- und Serumproben hydrolysiert, um bei der elektrophoretischen Auftrennung nicht nur das in freier Form ausgeschiedene Prolin, Hydroxyprolin und Glycin erfassen zu können, sondern auch die in Peptidform gebundenen Aminosäuren. Dazu wurde Urin bzw. Serum mit konzentrierter Salzsäure im Verhältnis 1:2 versetzt und während 3 Std auf 124° C erhitzt. Die so erhaltenen Hydrolysate mußten anschließend unter Vakuum bei 65° C destilliert werden. Bisweilen entstandene Huminpräcipitate wurden abfiltriert.

*Auftragung.* Hier dienten uns folgende Überlegungen: Das Auftragen von 500  $\gamma$  Harnstickstoff gestattete einen Direktvergleich der einzelnen Familienmitglieder. Da jedoch die Harnvolumina sehr unterschiedlich waren, trugen wir den Harn der

\* Apparatur nach A. Hölzel, München, Technische Geräte für das Labor in Forschung und Industrie. Spannung: 0—10000 V, Strom: max. 100 mA.

\*\* Collidin für Chromatographie, Schweiz. Teerindustrie „Stia“ Pratteln.

\*\*\* Ultrafiltrationsgerät aus Plexiglas, entwickelt in der Firma Nestlé S. A., Vevey. Verwendetes Filter: Membranfilter Göttingen, Ultrafilter-Lösung 60, Durchmesser: 50 mm.

einzelnen Familienmitglieder auch nach dem Harnvolumen auf. Dazu wurde die kleinste 24 Std-Menge innerhalb einer Familie als Einheit angenommen und die Volumina der übrigen Familienmitglieder als Vielfache davon berechnet. Dort, wo die Unterschiede zu groß geworden sind und die aufzutragenden Mengen mehr als 0,15 ml betragen, mußte der Harn konzentriert werden. Die Auftragsquantitäten betragen im Durchschnitt 0,04—0,15 ml.

Das Serum wurde immer zu 0,1 ml aufgetragen. Hydrolysiertes und nicht hydrolysiertes Material wurde zu gleichen Mengen aufgetragen. Auf einem Chromatogramm wurden mit den beiden Standardlösungen I und II jeweils alle Familienmitglieder dargestellt.

Die Auswertung erfolgte qualitativ. Von fünf Untersuchern, wurden, unabhängig voneinander, im durchfallenden Tageslicht Intensität und Größe der Flecke von



Abb. 1a. Familie Hu. (Oktober 1964) von links nach rechts: L., 12 Jahre; L., 45 Jahre; L., 10 Jahre; M., 14 Jahre

Prolin, Hydroxyprolin und Glycin beurteilt. Bezugswert war die bekannte Konzentration der Standardlösungen auf beiden Seiten der Chromatogramme. Die Unterschiede wurden quantitativ mit Kreuzen (+) angegeben.

Es werden folgende Ergebnisse interpretiert:

1. Gehalt von Prolin und Hydroxyprolin im Serum.
2. Ausscheidung von Prolin und Hydroxyprolin im Urin.
3. Gehalt von Glycin im Serum vor und nach Hydrolyse.
4. Ausscheidung von Glycin im Urin vor und nach Hydrolyse.

## Resultate

### 1. Krankheitsverlauf, pathologisch-anatomische und histologische Befunde bei vier Sippenmitgliedern

a) Die drei verstorbenen Brüder. St. E., St. X. und St. L. gehören der zweiten Generation unseres Stammbaumes an und stellen den Ausgangspunkt unserer Untersuchung dar. Ihre Krankengeschichten und die autoptischen Befunde sind in Tabelle I zusammengefaßt. Alle drei wiesen die Symptome der hereditären Nephritis auf, nämlich Hämaturie und Proteinurie, und Schwerhörigkeit. Bei jedem verlief die Krankheit chronisch progredient mit akut auftretenden Schüben und endete mit Niereninsuffizienz und Urämie. Die Aufzeichnungen stammten von Prof.

O. GSELL (Medizin. Klinik, Kantonsspital St. Gallen). In der dortigen pathologischen Anstalt fand Prof. E. UEHLINGER bei der bei zwei Brüdern ausgeführten Autopsie sekundäre Schrumpfnieren mit chronischer Glomerulonephritis. Prof. F. NAGER (Otolog. Klinik, Universität Zürich)

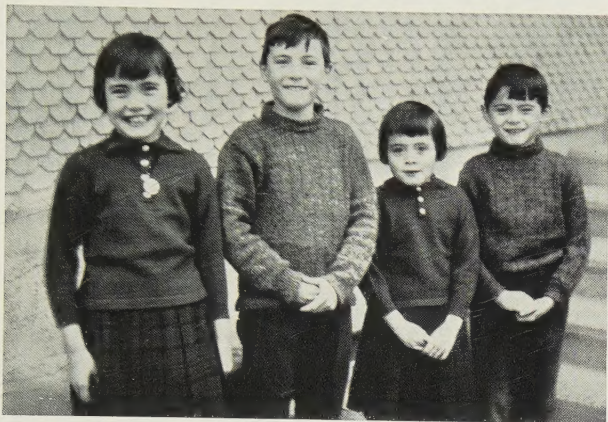


Abb. 1 b. Familie D. (Oktober 1964) von links nach rechts: R., 8 Jahre; He., 10 Jahre; S., 6 Jahre; Ha., 6 Jahre



Abb. 1 c. Familie Ha. (Oktober 1964) von links nach rechts: E., 5 Jahre; J., 7 Jahre; H., 2 Jahre

fürhte bei St. L. außerdem eine histopathologische Untersuchung der Felsenbeine aus und fand eine Atrophie der Nervenzellen im Ganglion spirale der Basalwindung des Nervus acusticus, welche er als morphologisches Substrat der genetischen Schädigung des Innenohrs interpretierte.

b) **Hu. L. ♂ 12jähr., unser Hauptfall** (Abb. 1 a und Tabelle 2). Er gehört der dritten Generation an und ist von der ganzen Nachkommenschaft am

Tabelle I. *Synoptische Darstellung des Krankheitsverlaufs und der autoptischen Befunde der drei verstorbenen Brüder, St. E., St. X. und St. L.*

|                                                       | Geburtsdatum                                                                                    |                                                                                 |                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | St. E., 22. 5. 24                                                                               | St. X., 1. 1. 28                                                                | St. L., 8. 7. 32                                                                                        |
| <i>I. Chronische Glomerulonephritis:</i>              |                                                                                                 |                                                                                 |                                                                                                         |
| a) Erkrankungsbeginn                                  | 3jähr., akute Nephritis oder akuter Schub bei chronischer Nephritis                             | 21jähr., nicht faßbar, unmerklich                                               | 15jähr., nicht faßbar, unmerklich.<br>Fragliche Glaskörperblutung.<br>17jähr. pathologischer Urinbefund |
| b) Erste subjektive Symptome und anamnestiche Angaben | 3jähr., Ödeme, Hämaturie, Fieberschub, Kopfweh                                                  | 21jähr., Druckgefühl in Herzgegend, Bauchkrämpfe                                | 18jähr., Müdigkeit                                                                                      |
| c) Erste objektive Feststellungen                     | 11jähr., Hypertonie, Hämaturie, Albuminurie                                                     | 20jähr., Hypertonie, Hämaturie, Albuminurie, Anämie                             | 17jähr., Hypertonie, Hämaturie, Albuminurie, Anämie                                                     |
| d) Krankheitsverlauf                                  | wiederholte subakute Schübe der Nephritis → Suburaemia → Urämie, Kleinwuchs, normochrome Anämie | langsam zunehmende Suburämie, langdauernde Urämie, schwerste normochrome Anämie | raschere Progredienz von Suburämie zu Urämie                                                            |
| e) Todesursache                                       | Urämie                                                                                          | Urämie                                                                          | Urämie                                                                                                  |
| f) Todesalter und -datum                              | 17jähr. (11. 8. 41)                                                                             | 23jähr. (17. 3. 51)                                                             | 19jähr. (22. 10. 51)                                                                                    |
| <i>II. Schwerhörigkeit:</i>                           |                                                                                                 |                                                                                 |                                                                                                         |
| a) Beginn                                             | „immer“ schwerhörig                                                                             | 8jähr., angeblich sukzessiv aufgetreten                                         | 7jähr., angeblich plötzlicher Beginn                                                                    |
| b) Verlauf                                            | schubweise Verschlimmerung im Anschluß an febrile Schübe (Nephritis ?)                          | später stationär                                                                | später stationär                                                                                        |
| c) Diagnose                                           | Schwerhörigkeit                                                                                 | Degenerative Innenohrschwerhörigkeit, wahrscheinlich hereditär                  | Degenerative Innenohrschwerhörigkeit, wahrscheinlich hereditär                                          |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>III. Augensymptome:</i>                            |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                  | mit 9 Jahren plötzliches Auftreten einer traumatisch entstandenen Katarakt rechts. Linsenextraktion. 17jähr., Nachstaroperation                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>IV. Deblität:</i><br><br>a) Schule<br><br>b) Beruf | mit 11 Jahren kretinoides Aussehen, mit 17 Jahren plump, schwerfällig, infantil, Kretinoid (s. Abb. 4)<br><br>8 Jahre Primarschule, eine Klasse repetiert<br><br>hilft in Landwirtschaft              | plump, undifferenziert, debil<br><br>8 Jahre Primarschule, eine Klasse repetiert<br><br>Knecht, Kuhhirt, häufiger Stellenwechsel | leicht debil<br><br>8 Jahre Primarschule, zwei Klassen repetiert<br><br>Hilfsarbeiter                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>V. Autopsie:</i>                                   | Kleinwuchs (137 cm). Fehlende Behaarung in Schamgegend und Axilla. Chronische Glomerulonephritis. Sekundäre Schrumpfnieren. Zeichen der Urämie. Stauungsorgane. Chronisch-entzündliche Milzschwellung | wurde verweigert                                                                                                                 | Chronische Glomerulonephritis. Sekundäre Schrumpfnieren. Arteriosklerose von Nieren und Milz. Zeichen der Urämie. Stauungsorgane. Chronisch-entzündliche Milzschwellung. Reifungshemmung der Spermiogenese<br><br><i>Innenohr:</i> Atrophie des Ganglion spirale (Basalwindung). Pyknotische Zellen im Ggl. centrale (cadav ?). In linker Basalwindung etwas flüssiges Blut (agonal ?) |

Tabelle 2. Laborbefunde von Hu. L. zwischen dem 2. und 13. Lebensjahr

| Alter<br><br>Jahre             | Schwerhörig-<br>keit | Urin                   |          |        |                    | Blut-<br>druck<br><br>mm Hg | Harn-<br>stoff<br>mg-%<br>20—46 | Chole-<br>sterin<br>mg-%<br>138—242 |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|----------|--------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
|                                |                      | Eiweiß<br><br>g/24 Std | Sediment |        |                    |                             |                                 |                                     |
|                                |                      |                        | Erythro  | Leuko  | Cylinder           |                             |                                 |                                     |
| 2                              | erste<br>Anzeichen   |                        | mäßig    | mäßig  | hyaline<br>granul. | 115/75                      |                                 |                                     |
| 9                              | ver-<br>schlimmert   | 0,84                   | viele    | einige | 0                  | 95/75                       | 24                              | 141                                 |
| 11                             | ver-<br>schlimmert   | 1,5                    | viele    | wenige | granul.            | 95/65                       | 23                              | 215                                 |
| 12 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | Hör-<br>apparat      | 3,0                    | viele    | einige | 0                  | 105/70                      | 22                              | 320                                 |

schwersten befallen. Seine Krankengeschichte sei im folgenden kurz zusammengefaßt:

Die Geburt erfolgte als Ausgangszange 3 Wochen vor dem Termin. Als Kinderkrankheiten machte der Knabe Mumps, Masern und Keuchhusten durch. Im Alter von 2 Jahren trat zum ersten Mal eine Nephritis auf, während welcher Hu. L. 7 Wochen hospitalisiert war. Anschließend erfolgte eine Tonsillektomie. In der Folgezeit traten nach Angaben des Hausarztes immer wieder Erkältungen und Fieber mit Hämaturie und Proteinurie auf.

Als der Knabe 8 Jahre alt war, wurde erstmals eine beidseitige Schwerhörigkeit festgestellt. Mittelohrentzündungen oder traumatische Schädigungen des Hörorgans sind nicht bekannt.

Ein Jahr später, 1961, erfolgte die erste Untersuchung bei uns. In der otologischen Poliklinik Basel wurde otoskopisch kein Befund erhoben. Die Hörweite betrug für Flüsterzahlen beidseits 50 cm, für die Konversationsprache mehr als 8 m.

Das Audiogramm (Abb. 2) ergab nach der Beurteilung von Herrn Prof. R. C. PFALTZ in beiden Ohren einen durchschnittlichen Hörverlust von 50 db innerhalb der Hauptsprachfrequenzen. In den Frequenzen oberhalb 4000 Hz war keine Abnahme des Hörvermögens festzustellen. Die Vestibularisprüfung war normal. Bei der ophthalmologischen Untersuchung im Augenspital Basel durch Prof. F. RINTELEN wurden Fundusveränderungen beobachtet, welche an eine Chalkosis denken ließen. Auf der rechten Cornea mehr als auf der linken war ferner eine feine grünliche Pigmentlinie sichtbar. Der Visus betrug rechts 0,8, links 0,7. Um diese Zeit wurde auch eine Chromosomenuntersuchung durch Muskelbiopsie mit Kultur vorgenommen, welche ein normales männliches Chromosomenbild ergab. Mit 11 Jahren wurde der Knabe zwecks Kontrolluntersuchung während 10 Tagen wiederum hospitalisiert.

Ein intravenöses Pyelogramm zeigte keine anatomischen Veränderungen an der Niere oder an den ableitenden Harnwegen. Die *Nierenbiopsie* ergab Zeichen von Nephropathie und Schaumzellen.

Der Befund lautet (Abb. 3): Die Glomerula sind in der Mehrzahl unverändert, nur an einer Stelle ist die Basalmembran verbreitert. Das Hauptstückepithel ist stellenweise leicht abgeflacht und die Kanälchen stellenweise atrophisch, zum Teil mit Eiweißcylindern und Erythrocyten angefüllt. Im Rindeninterstitium liegen

Schaumzellen in Gruppen, welche je 4—10 Zellen enthalten und reaktionslos sind. Nur an einer Stelle läßt sich im angrenzenden Zwischengewebe eine reaktive Fibrose feststellen. Die Schaumzellen weisen eine stark positive Reaktion auf Neutralfett

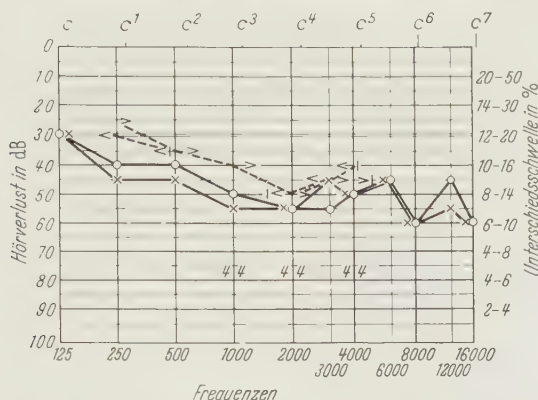


Abb. 2. Reintonaudiogramm von Hu. L., ♂, 9 Jahre (Januar 1961). ○—rechtes Ohr, Luftleitung; >---- Knochenleitung; ×—links Ohr, Luftleitung, <---- Knochenleitung

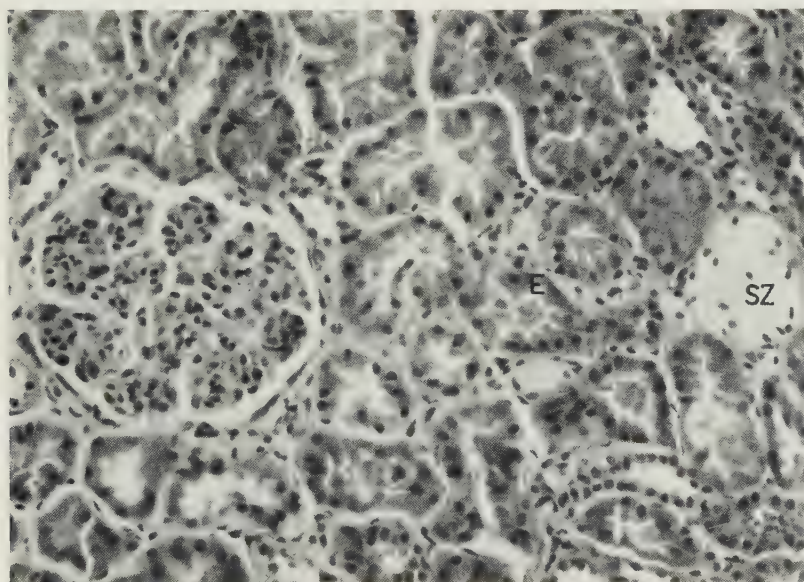


Abb. 3. Nierenbiopsie von Hu., L. (9 Jahre). (Pathologisch-anatomisches Institut der Universität Basel, Prof. A. WERTHEMANN und PD Dr. F. GLOOR.) SZ Schaumzellen, E Erythrocyten in den Nierentubuli

auf. Sie enthalten doppelbrechende Lipide und Cholesterin. Ein Elektroencephalogramm fiel normal aus.

Mit 12 Jahren wurde der Knabe zur chirurgischen Behandlung eines riesigen unspezifischen Halslymphoms und beidseitigen Inguinalhernien erneut bei uns

Tabelle 3. Übersicht der klinischen und

|                |           |       | Gehör                   |       |       |      |       |      |           |       |           |       | Blut-<br>druck |
|----------------|-----------|-------|-------------------------|-------|-------|------|-------|------|-----------|-------|-----------|-------|----------------|
|                |           |       | Flüster-<br>zahlen in m |       | Rinné |      | Weber |      | Schwabach |       | Otoskopie |       |                |
|                |           |       | re.                     | li.   | re.   | li.  | re.   | li.  | re.       | li.   | re.       | li.   |                |
| Norm-<br>werte | Erw. ♂, ♀ |       | >6                      | >6    | n     | n    | n     | n    | n         | n     | n         | n     | mm Hg          |
|                | Ki. ♂, ♀  |       |                         |       |       |      |       |      |           |       |           |       |                |
| Hu., I.        | ♀         | 45 J. | 3                       | 2,5   | —     | n    | lat.  |      | verk.     | verk. | An.       | An.   | 110/75         |
| Hu., M.        | ♀         | 14 J. | 6                       | 6     | n     | n    |       | lat. | verk.     | verk. | An.       | An.   | 105/75         |
| Hu., L.        | ♂         | 12 J. | 0                       | 0     | n     | n    | n     | n    | verk.     | verk. | An.       | An.   | 110/70         |
| Hu., I.        | ♀         | 10 J. | 6                       | 6     | n     | —    | lat.  |      | verk.     | verk. | An.       | An.   | 95/60          |
| D., Z.         | ♀         | 35 J. | 4                       | ad.c. | n     | —    | lat.  |      | verk.     | verk. | n         | An.   | 135/90         |
| D., He.        | ♂         | 10 J. | 6                       | 5     | n     | n    | n     | n    | n         | n     | vern.     | An    | 105/55         |
| D., R.         | ♀         | 8 J.  | 6                       | 6     | +     | +    |       | lat. | verk.     | verk. | n         | An.   | 90/50          |
| D., S.         | ♀         | 6 J.  | 1,5                     | 1,5   | n     | n    | lat.  |      | verk.     | verk. | n         | An.   | 65/30          |
| D., Ha.        | ♂         | 6 J.  | 6                       | 6     | n     | n    |       | lat. | n         | n     | n         | An.   | 75/45          |
| Ha., P.        | ♀         | 29 J. | 6                       | ad.c. | n     | n    |       | lat. | n         | verk. | n         | Stufe | 115/80         |
| Ha., B.        | ♀         | 8 J.  | 6                       | 6     | n     | n    | lat.  |      | n         | n     | atr.      | n     | 105/65         |
| Ha., J.        | ♂         | 7 J.  | 6                       | 6     | ++++  | ++++ | n     | n    | verk.     | verk. | atr.      | atr.  | 90/55          |
| Ha., E.        | ♂         | 5 J.  | 6                       | 6     | —     | n    | lat.  |      | n         | n     | vern.     | n     |                |
| Ha., H.        | ♂         | 2 J.  |                         |       |       |      |       |      |           |       |           |       |                |
| St., A.        | ♂         | 38 J. | 2                       | 0,5   | n     | n    | lat.  |      | n         | n     | n         | n     | 140/90         |
| St., H.        | ♂         | 8 J.  | 6                       | 6     | n     | n    |       | lat. | verk.     | verk. | n         | n     | 100/60         |
| St., W.        | ♂         | 44 J. | ad.c.                   | ad.c. | n     | n    | lat.  |      | verk.     | verk. | atr.      | atr.  |                |
| St., Ch.       | ♂         | 16 J. | 6                       | 4     | n     | n    |       | lat. | n         | n     | n         | vern. | 125/65         |
| St., H.P.      | ♂         | 13 J. | 6                       | 6     | n     | n    | n     | n    | n         | n     | n         | n     | 100/60         |
| St., R.        | ♂         | 25 J. | 6                       | 6     | n     | +    | lat.  |      | verk.     | verk. | n         | n     | 110/70         |
| St., K.        | ♂         | 7 J.  | 6                       | 6     | n     | n    | n     | n    | n         | n     | n         | n     |                |
| St., Wi.       | ♂         | 5 J.  | 6                       | 6     | n     | n    |       | lat. | n         | n     | n         | n     |                |
| St., Ri.       | ♀         | 3 J.  | 6                       | 6     | n     | n    | n     | n    | n         | n     | n         | n     |                |
| St., Jos.      | ♀         | 72 J. | 6                       | ad.c. | n     | n    | lat.  |      | n         | verk. | n         | n     | 180/100        |

n = normal (Luftleitung besser als Knochenleitung); + = Luftleitung normal,  
= lateralisiert; ↑ = erhöht; ↓ = erniedrigt; ad.c. = ad concham; verk. = ver-

hospitalisiert. Das Blutbild zeigte außer einer Leukocytose von 11700 keine Besonderheiten. Das Gehör hatte sich inzwischen so sehr *verschlimmert*, daß der Patient einen Hörapparat anschaffen mußte. Bei der spezialärztlichen Augenuntersuchung

## biochemischen Resultate der Familie St.

| Serum                   |                          |                        |                                            |                                     | Urin                 |                        |                  |                  |       |                    |                          |
|-------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------|------------------|-------|--------------------|--------------------------|
| Gesamt<br>eiweiß<br>g-% | Elektro-<br>phorese<br>n | Harn-<br>stoff<br>mg-% | Kreati-<br>nin<br>mg-%                     | Gesamt-<br>chole-<br>sterin<br>mg-% | 24 Std<br>vol.<br>ml | Eiweiß<br>g/<br>14 Std | Zuk-<br>ker<br>± | Sediment         |       |                    | Gesamt-<br>N<br>g/24 Std |
|                         |                          |                        |                                            |                                     |                      |                        |                  | Erythro          | Leuko | Cylinder           |                          |
|                         |                          |                        |                                            |                                     |                      |                        |                  | pro Gesichtsfeld |       |                    |                          |
| 6,3<br>bis<br>7,8       | n                        | 20<br>bis<br>46        | 0,53<br>bis<br>1,19<br>0,56<br>bis<br>0,86 | 140<br>bis<br>280                   |                      | —                      | —                | 0—1              | 1—2   | 0                  | 10<br>bis<br>20          |
| 6,2<br>bis<br>8,0       | n                        |                        | 0,4<br>bis<br>1,2                          | 138<br>bis<br>242                   |                      | —                      | —                | 0—1              | 1—2   | 0                  |                          |
| 7,0                     | γ-Glob. ↑                | 33                     | 0,9                                        | 220                                 | 1870                 | —                      | —                | 2—5              | 1—3   | 0                  | 17,0                     |
| 7,9                     | n                        | 18                     | 0,43                                       |                                     | 1070                 | 0,32                   | —                | 10—15            | 3—5   | 0                  | 6,7                      |
| 5,3                     |                          | 25                     | 0,28                                       | 252                                 | 1200                 | 3,6                    | —                | 30—50            | 1—3   | hyaline<br>granul. | 7,3                      |
| 7,5                     | n                        | 19                     | 0,42                                       | 196                                 | 960                  | —                      | —                | 0—1              | 0—3   | 0                  | 4,0                      |
| 7,8                     | β-Glob. ↓                | 34                     | 0,75                                       | 283                                 | 1250                 | —                      | —                | 0—1              | 0—1   | 0                  | 9,0                      |
| 8,6                     |                          | 35                     | 0,5                                        | 209                                 | 800                  | 2,4                    | —                | 100              | 1—3   | hyaline            | 5,7                      |
| 10,7                    | n                        | 49                     | 0,45                                       | 231                                 | 750                  | —                      | —                | 0—1              | 5—10  | 0                  | 6,8                      |
|                         |                          |                        |                                            |                                     | 500                  | 0,15                   | —                | 15—20            | 1—2   | 0                  | 4,1                      |
| 7,4                     | n                        | 50                     | 0,5                                        |                                     | 850                  | —                      | —                | 0—1              | 0     | 0                  | 9,5                      |
| 6,8                     | α <sub>2</sub> -Glob. ↑  | 26                     | 1,05                                       |                                     | 1400                 | Spur                   | —                | 0—1              | 10—20 | 0                  | 8,5                      |
| 7,7                     | n                        | 39                     | 0,5                                        |                                     | 1100                 | —                      | —                | 0                | 4—8   | 0                  | 6,6                      |
| 7,2                     | β-Glob. ↓                | 34                     | 0,45                                       |                                     | 500                  | —                      | —                | 0—1              | 1—3   | 0                  | 4,7                      |
| 8,3                     | Alb. ↑                   | 30                     | 0,5                                        |                                     | 450                  | Spur                   | —                | 0—1              | 0—2   | 0                  | 3,0                      |
|                         |                          |                        |                                            |                                     | 300                  | Spur                   | —                | 0—1              | 0—1   | 0                  | 2,5                      |
| 7,7                     | n                        | 24                     | 0,8                                        |                                     | 1050                 | Spur                   | —                | 0—1              | 1—2   | 0                  | 6,8                      |
| 7,7                     | n                        | 27                     | 0,58                                       |                                     | 530                  | —                      | —                | 0                | 0     | 0                  | 2,1                      |
| 8,0                     | n                        | 50                     | 1,0                                        | 219                                 | 4500                 | —                      | +                | 0—1              | 0—1   | 0                  | 26,1                     |
| 6,6                     | n                        | 26                     | 0,8                                        |                                     | 2100                 | —                      | —                | 0—1              | 0—1   | 0                  | 9,6                      |
| 6,9                     | β-Glob. ↑                | 21                     | 0,74                                       |                                     | 1050                 | Spur                   | —                | 0—1              | 1—4   | 0                  | 4,4                      |
| 6,9                     | α <sub>1</sub> -Glob. ↓  | 35                     | 0,95                                       |                                     | 3400                 | —                      | —                | 0—2              | 0     | 0                  |                          |
| 6,9                     | α <sub>2</sub> -Glob. ↑  | 41                     | 0,45                                       |                                     | 1030                 | —                      | —                | 1—3              | 0—2   | 0                  | 7,3                      |
| 7,6                     |                          | 47                     | 0,45                                       |                                     | 700                  | —                      | —                | 0—2              | 1—3   | 0                  | 7,7                      |
|                         |                          |                        |                                            |                                     | 480                  | —                      | —                | 0—2              | 3—5   | 0                  | 3,8                      |
| 7,6                     | α <sub>1</sub> -Glob. ↓  | 30                     | 0,7                                        |                                     | 1230                 | Spur                   | —                | 0—2              | 1—3   | 0                  | 6,8                      |

Knochenleitung viel schlechter; — = Knochenleitung besser als Luftleitung; lat. kürzt; An. = Anomalie; vern. = vernarbt; atr. = atrophisch.

wurde eine hellbraune *Hornhautverfärbung* und eine besenreiserartige Chagrinierung der Linsenvorderfläche festgestellt. Der Visus betrug rechts 0,8, links war er gegenüber der ersten Untersuchung auf 0,6 abgefallen. Psychisch erschien der Knabe

etwas verlangsamt. Die Mutter sagte aus, er habe wegen der Schwerhörigkeit die Schule wiederholen müssen; die Zeugnisse seien recht gut und die Intelligenz normal.

## 2. Klinische Befunde in der Sippschaft

Wir untersuchen in unserer Sippschaft insgesamt 24 Personen, nämlich 7 Erwachsene und 17 Kinder. Unter den Erwachsenen sind 3 Frauen

im Alter von 29—45 und die Großmutter mit 72 Jahren, und 3 Männer im Alter von 35—44 Jahren. Unter den Kindern befinden sich 6 Mädchen im Alter von 3—14 und 11 Knaben im Alter von 2—16 Jahren. Eine Gesamtübersicht aller Resultate gibt die Tabelle 3.



Abb. 4. St. E., 17 Jahre. Im gleichen Jahr gestorben. Sollgröße: 174 cm

Bei 12 Personen liegt eine doppel-seitige *Innenohrschwerhörigkeit* vor, welche bei 6 Personen manifest und bei 6 andern Mitgliedern wahrscheinlich ist. Im Schwabachschen Versuch ist die Knochenleitung gegenüber dem normalhörigen Untersucher deutlich verkürzt. Zwei der manifest schwerhörigen Personen haben eine einseitige Mittelohrentzündung durchgemacht. Vier weitere Mitglieder sind einseitig schwerhörig. Unter ihnen hatte der Knabe St. Ch. (16jähr.) eine einseitige Mittelohrentzündung links durchgemacht, und Frau Ha. P. (29jähr.) hatte eine Schädelbasisfraktur links erlitten. Otoskopisch wird in den beiden Familien Hu. und D., zusammen bei neun Mitgliedern, *am Gehörgang* eine Anomalie in Form einer leichten Ver-

biegung und Verengerung beobachtet, welche in der Familie Hu. doppel-seitig, in der Familie D. einseitig links auftritt. Bei Frau Ha. P. ist die Stufenbildung im linken Gehörgang nach der Schädelbasisfraktur deutlich sichtbar. Bei St. W. und Ha. J. ist das Trommelfell atrophisch, d.h. durchsichtig dünn.

Der *Blutdruck* ist außer bei der 72jähr. Großmutter St. Jos., wo er systolisch und diastolisch erhöht ist, bei allen Familienmitgliedern nor-

mal. Bei den drei verstorbenen Brüdern war er erst wenige Jahre vor dem Tod infolge rasch progredienter Niereninsuffizienz erhöht (Tabelle 1).

Von *allgemein klinischen Beobachtungen* fällt bei den beiden Kindern D. S. (6jähr.) und Ha. J. (7jähr.) ein *Wachstumsrückstand* auf (Abb. 1b und 1c), der bei dem verstorbenen St. E. den Grad eines *Zwergwuchses* mit kretinoidem Einschlag angenommen hatte (Abb. 4). Derartige Körperbautypen kommen bei den überlebenden Sippenmitgliedern nicht vor. Psyche und Intelligenz sind durchwegs unauffällig.

### 3. Biochemische Befunde in der Sippschaft (Tabelle 3)

a) **Urin.** Bei 6 Personen liegt eine *Mikrohaematurie* vor, die bei Hu. I. (Mutter) und St. K. nur leicht ist, bei Hu. L., unserem Hauptfall, sowie bei Hu. M., D. He. und D. S. aber schwere Grade annimmt. Die 4 letztgenannten haben gleichzeitig und als einzige der ganzen Sippe eine Proteinurie, die bei unserem Hauptfall Hu. L. und bei seinem Vetter D. He. 3,6 bzw. 2,4 g/24 Std beträgt. Beide Knaben haben als einzige eine Cylindrurie. Pyurie wird bei keinem Familienmitglied beobachtet. Der Urinstickstoff ist bei allen normal. Die Ausscheidung des Kreatinins ist bei 4 Personen stark erhöht, bei 2 weiteren Individuen stark herabgesetzt.

b) **Serum.** Das Gesamteiweiß ist bei unserem Hauptfall Hu. L. deutlich erniedrigt, bei D. He., D. R. und Ha. E. eher vermehrt. In der Serumelektrophorese weist Ha. E. eine Hyperalbuminämie auf, während bei 8 andern Mitgliedern leichte Veränderungen in den Globulinfractionen vorkommen. Der Cholesterinspiegel wird nur bei 7 Personen bestimmt. Unter diesen haben 4 Kinder eine *Hypercholesterinämie*.

Bei beiden Knaben sind die Werte für Cholesterin,  $\beta$ -Lipoproteide, Phosphatide und Gesamt- und Neutralfette stark erhöht (Tabelle 4).

*Aminosäuren im Serum* (Abb. 5 und Tabelle 5). Prolin ist bei 6 Familienmitgliedern leicht erhöht (Tabelle 5). Beim Hauptfall Hu. L. (Abb. 5), sowie bei seinen Verwandten D. He. und D. R. ist die *Hyperprolinämie*

Tabelle 4. *Serumlipide von Hu., L., 12 Jahre, ♂, und D. He., 10 Jahre, ♂. Die Werte der  $\beta$ -Lipoproteide und des Gesamtfetts sind, auf die Verhältnisse bei Kindern umgerechnet, entsprechend höher*

|                             | Normalwerte        |              | Hu. L.<br>12 Jahre | D. He.<br>10 Jahre |
|-----------------------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|
|                             | Erwachsene         | Kinder       |                    |                    |
| Cholesterin                 | 140—280 mg-%       | 138—242 mg-% | 252                | 209                |
| $\beta$ -Lipoproteide . . . | 460 $\pm$ 55 o. D. |              | 789                | 950                |
| Gesamtfett . . . .          | 650 $\pm$ 120 mg-% |              | 960                | 1175               |
| Phosphatide . . . .         | 215 $\pm$ 30 mg-%  |              | 238                | 246                |
| Neutralfett . . . .         | 115 $\pm$ 75 mg-%  |              | 329                | 601                |

o. D. = optische Dichte, bei einer Wellenlänge von 655  $\mu$ .

Tabelle 5. *Prolin, Hydroxyprolin und Glycin im Serum und Urin bei der Familie St.*

| Probanden,<br>geordnet nach Familien |                 |                | Prolin |      | Hydroxyprolin |      | Glycin |       |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|--------|------|---------------|------|--------|-------|
|                                      |                 |                | Serum  | Urin | Serum         | Urin | Serum  | Urin  |
| Name                                 | Ge-<br>schlecht | Alter<br>Jahre | n      | 0    | 0             | 0    | n      | n     |
| Hu., I.                              | 8*<br>+         | 45             | n      | +    | 0             | 0    | n      | n     |
| Hu., M.                              | 6<br>+          | 14             | +      | ++++ | 0             | +    | n      | n     |
| Hu., L.                              | 4<br>♂          | 12             | ++     | +    | 0             | 0    | n      | n     |
| Hu., I.                              | 13<br>♀         | 10             | n      | ++++ | 0             | ++   | n      | ++    |
| D., Z.                               | 12<br>♀         | 35             | n      | ++   | 0             | +    | n      | +     |
| D., He.                              | 7<br>♂          | 10             | +++    | +++  | 0             | +    | +      | ++    |
| D., R.                               | 16<br>♀         | 8              | ++     | +++  | 0             | 0    | n      | +     |
| D., S.                               | 5<br>♀          | 6              |        | +    |               | 0    |        | n     |
| D., Ha.                              | 18<br>♂         | 6              | n      | +    | 0             | 0    | n      | n     |
| Ha., P.                              | 22<br>♀         | 29             | n      | ++   | 0             | 0    | +      | +     |
| Ha., B.                              | 26<br>♀         | 8              | n      | +++  | 0             | 0    | n      | n     |
| Ha., J.                              | 17<br>♂         | 7              | n      | ++   | 0             | 0    | n      | n     |
| Ha., E.                              | 21<br>♂         | 5              |        | +++  | 0             | +    | n      | +++   |
| Ha., H.                              | 27<br>♂         | 2              |        | ++   |               | 0    |        | +     |
| St., A.                              | 15<br>♂         | 38             | n      | ++   | 0             | +    | n      | n     |
| St., H.                              | 14<br>♂         | 8              | n      | ++++ | 0             | +++  | n      | +++++ |
| St., W.                              | 10<br>♂         | 44             | n      | +    | 0             | 0    | n      | n     |
| St., Ch.                             | 19<br>♂         | 16             | n      | ++   | 0             | +    | n      | ++    |
| St., H. P.,                          | 20<br>♂         | 13             | +      | +++  | 0             | +    | n      | +     |
| St., R.                              | 11<br>♂         | 35             | n      |      | 0             |      | n      |       |
| St., K.                              | 9<br>♂          | 7              | +      | +++  | 0             | 0    | n      | n     |
| St., Wi.                             | 24<br>♂         | 5              | n      | ++   | 0             | 0    | n      | n     |
| St., Ri.                             | 25<br>♀         | 3              |        | +++  |               | 0    |        | n     |
| St., Jos.                            | 23<br>♀         | 72             | n      | ++   | 0             | +    | n      | ++    |

n = normal; + = qualitativer Ausmaß der Konzentrationserhöhung über die Norm; 0 = kein Nachweis.

\* Diese Nummern entsprechen denjenigen in den Abb. 8 und 9.

deutlich. Hydroxyprolin ist bei allen Familienmitgliedern in normaler Konzentration vorhanden, während Glycin bei 2 Mitgliedern erhöht ist. Alle übrigen im Serum nachweisbaren Aminosäuren weisen in der ganzen Sippschaft keine Veränderungen auf.

*Aminosäuren im Urin* (Abb. 5 und Tabelle 5). Bei 23 Personen unseres Stammbaums finden wir eine *Hyperprolinurie* (Tab. 5). Sie ist bei 3 Mitgliedern, Hu. M., Hu. I. (Tochter) (Abb. 5) und St. H. stark ausgeprägt, während sie bei 7 weiteren Personen nur mittelmäßig und bei 13 andern Mitgliedern nur schwache Grade annimmt. Eine vermehrte Ausscheidung von Hydroxyprolin liegt bei 10 Personen vor (Tabelle 5). Sie ist wiederum bei Hu. I. (Tochter) (Abb. 5) und St. H. am stärksten, bei den restlichen

8 Mitgliedern nur mittelmäßig bis schwach ausgebildet. Die Ausscheidung von Glycin ist schwer zu beurteilen, kann aber bei St. II. sicher als pathologisch gewertet werden. Dieser 8jähr. Knabe ist somit der einzige Nachkomme mit einer ausgeprägten Hyperaminoacidurie der drei Aminosäuren Prolin, Hydroxyprolin und Glycin. In dieser Familie tritt die

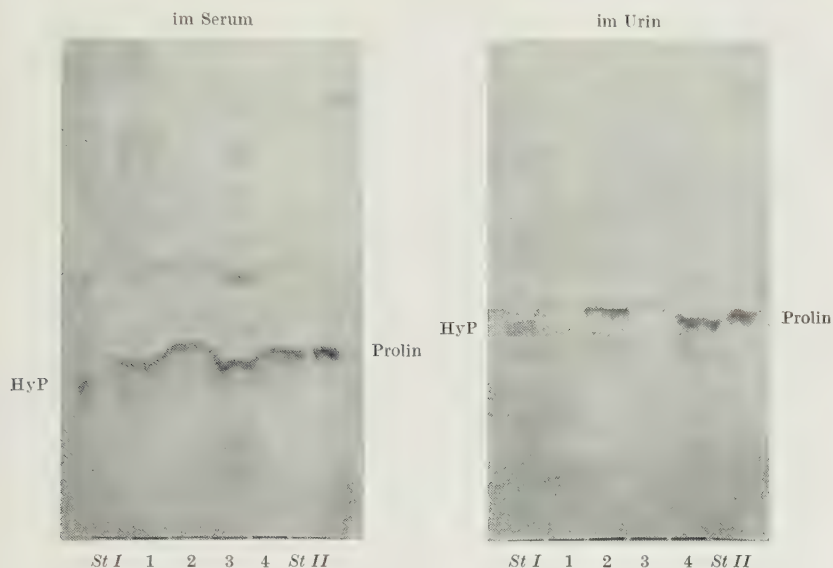


Abb. 5. Prolin und Hydroxyprolin (Isatinfärbung) (Familie Hu.) Auswertung

|                                         | 1<br>Hu. I., 1, 45 J. | 2<br>Hu. M., 5, 14 J. | 3<br>Hu. L., 3, 12 J. | 4<br>Hu. I., 2, 10 J. |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Serum (0,1 ml) . .                      | ++                    | +++                   | ++++                  | ++(+)                 |
| Urin (500 $\gamma$ N <sub>2</sub> ) . . | +                     | ++++                  | ++                    | ++++                  |
|                                         |                       | +                     |                       | +                     |
| Serum . . . . .                         | 0                     | 0                     | 0                     | 0                     |
| Urin . . . . .                          | 0                     | +                     | 0                     | ++                    |

St I Standardlösung I, St II Standardlösung II, HyP Hydroxyprolin.

*Hyperaminoacidurie* zudem *generalisiert* auf. Eine starke generalisierte Hyperaminoacidurie finden wir bei Frau Ha. P., bei welcher sie aber als normale Folge der Schwangerschaft betrachtet werden kann.

Eine Besonderheit stellt dagegen die *vermehrte Ausscheidung von Methylhistidin* dar, welche in der Familie Ha. (Abb. 6) und St. H. sowie bei der Großmutter St. Jos. (Abb. 7) vorkommt. Dies ist eine erste derartige Beobachtung. Bisher hat nur OHLSSON<sup>28</sup> die vermehrte Ausscheidung anderer Aminosäuren als Prolin, Hydroxyprolin und Glycin mitgeteilt.

Diskussion

Von den bisher bekannten Nierenaaffektionen wird in letzter Zeit als neue Krankheitseinheit die familiäre oder hereditäre Nephritis abgegrenzt, innerhalb der verschiedene Formen beobachtet werden.

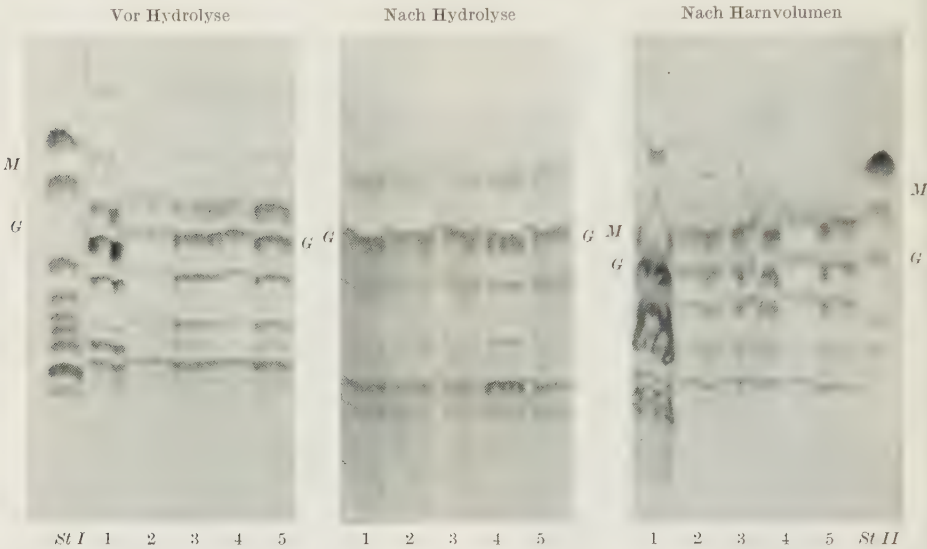


Abb. 6. Glycin-Ausscheidung (Familie Ha.).Auswertung

|                     | 1<br>Ha. P., ♀,<br>29 Jahre | 2<br>Ha. B., ...<br>8 Jahre | 3<br>Ha. J., ♂,<br>7 Jahre | 4<br>Ha. E., ♂,<br>5 Jahre | 5<br>Ha. H., ♂,<br>2 Jahre |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Vor Hydrolyse . . . | ++++<br>r                   | +                           | +++                        | ++                         | +++                        |
| Nach Hydrolyse . .  | ++++<br>+ (+)               | ++++                        | ++++                       | ++++<br>++                 | ++++<br>+                  |
| <i>A</i> . . . . .  | 1/2                         | 3                           | 1                          | 4                          | 2                          |
| HV . . . . .        | ++++<br>++++<br>r           | ++                          | ++++                       | +++                        | ++++                       |

*M* Methylhistidin, *G* Glycin, *A* Differenz, *HV* Harnvolumen, *Hydr.* hydrolysiert, *St I* Standardlösung I, *St II* Standardlösung II.

Um sie als zusammenhängend erklären zu können, versucht man heute, extrarenale Symptome in die Störung des Erbgefüges einzubeziehen. Diese Zusammenhänge sind jedoch noch nicht gesichert und die Hypothese, eine Störung im Stoffwechsel der Aminosäuren könne für das Syndrom verantwortlich gemacht werden, ist noch nicht genügend begründet. Hier liefern unsere Resultate einen weiteren Beitrag zur Lösung des Problems. Die einzelnen Symptome, die wir gefunden haben, werden

im Folgenden diskutiert und mit den Resultaten aus der Literatur verglichen.

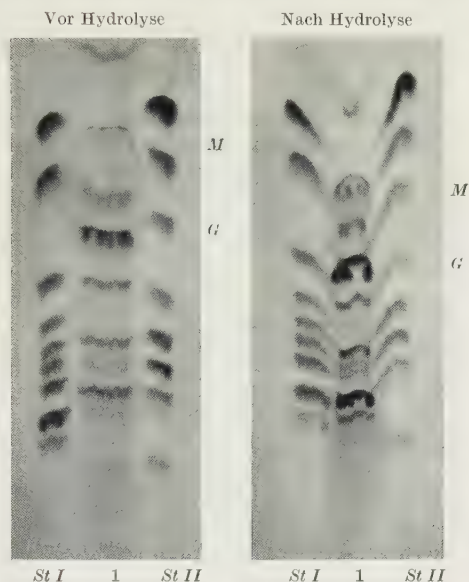
### 1. Nierenkrankheit

In unserem Stammbaum sind 3 Brüder an chronisch progredienter Niereninsuffizienz im Alter von 17, 19 und 23 Jahren gestorben, ohne direkte Nachkommen hinterlassen zu haben. In der überlebenden Verwandtschaft finden wir 6 nierenkranke Mitglieder, die alle an Hämaturie leiden. Unter ihnen haben 4 dazu noch eine Proteinurie, und unter diesen

Abb. 7. Glycinausscheidung (Frau St. Jos., Großmutter). Auswertung

|                     | 1<br>St. Jos., ♀, 72 J. |
|---------------------|-------------------------|
| Vor Hydrolyse       | +++                     |
| Nach Hydrolyse      | ++++                    |
| <i>A</i> . . . . .  | +                       |
| <i>HV</i> . . . . . | 3                       |
|                     | ++(+)                   |

*G* Glycin, *A* Differenz, *HV* Harnvolumen, *Hydr.* hydrolysiert, *St I* Standardlösung I, *St II* Standardlösung II



weisen 2 eine Cylindrurie auf. Zu den beiden letzteren gehört unser Hauptfall, der 12jähr. Knabe Hu. L., und sein Vetter, der 10jähr. D. He., welche von der gesamten Nachkommenschaft am schwersten betroffen sind. In der Familie von Hu. L. sind außerdem die ältere Schwester Hu. M. und die Mutter Hu. I. nierenkrank, in der Familie von D. He. nur noch die jüngere Schwester D. S.

Das Verhältnis zwischen befallenen männlichen und weiblichen Mitgliedern ist gleich wie 5:4, wobei die männlichen Mitglieder klinisch erst noch schwerer als die weiblichen befallen sind. Bei allen betroffenen Mitgliedern unseres Stammbaums verschlimmern sich die Symptome während Infektionskrankheiten, wobei sich die weiblichen Mitglieder jeweils schneller wieder erholen als die männlichen. Der weitere Verlauf der Krankheit, der bei unseren drei verstorbenen Brüdern St. E., St. X. und St. L. nach chronisch progredienter Glomerulonephritis zum Tode an

akuter Niereninsuffizienz führte, ist bei unserem Hauptfall Hu. L. ebenfalls progredient.

Im Gegensatz zu den männlichen Familienmitgliedern fühlen sich die beiden betroffenen Frauen Hu. I. und D. Z. gesund. Während ihrer letzten Schwangerschaften hatten sie aber derartig schwere Symptome der Nierenschädigung mit Ödemen und Hypertonie aufgewiesen, daß eine Unterbindung vorgenommen wurde. Frau Hu. I. hat heute, 10 Jahre nach der letzten Geburt, noch eine Mikrohämaturie, während Frau D. Z., 6 Jahre nach der letzten Geburt, symptomlos ist. Über den Verlauf der Krankheit bei den beiden befallenen Mädchen Hu. M. und D. S. kann noch nichts ausgesagt werden. In den andern 5 Familien ist nur der 7jähr. Knabe St. K. mit einer leichten Hämaturie befallen.

Unsere Resultate bestätigen eine von PERKOFF<sup>32</sup> kürzlich erschienene Zusammenstellung, wonach *männliche Familienmitglieder schwerer befallen* sind als weibliche. Sie erkrankten im Alter von 7—10 Jahren an Glomerulonephritis und Schwerhörigkeit und kommen nach einem progredienten Verlauf im Alter von 20—40 Jahren an den Folgen einer Urämie ad exitum. Todesfälle in den ersten Lebensjahren infolge chronischer Nierenaffektionen, wie sie von GOLDBLOOM und Mitarb.<sup>11</sup> beschrieben wurden, sind in unserer Sippschaft keine vorgekommen.

Die *Hämaturie* wurde von ALPORT<sup>1</sup>, REYERSBACH und BUTLER<sup>35</sup>, REUBI<sup>34</sup> und MARIE u. Mitarb.<sup>25</sup> auch als selbständiges Leiden beschrieben. Sie wurde schon so oft mit andern ungeklärten Nierenaffektionen in Zusammenhang gebracht, daß OPITZ<sup>29</sup> von ihr sagt, "it covers a multitude of sins". GOLDBLOOM u. Mitarb.<sup>11</sup> und WALLACE u. Mitarb.<sup>46</sup> unterscheiden zwei Typen von hereditärer Nephropathie mit Hämaturie, welche aber MARIE u. Mitarb.<sup>25</sup> wieder als identisch betrachteten.

Die als ätiologischer Faktor von ALPORT<sup>1</sup> und anderen Autoren<sup>11, 16, 25, 45</sup> angenommene erhöhte Empfänglichkeit der Patienten mit hereditärer Nephritis für bakterielle Infekte im Sinne einer angeborenen Organminderwertigkeit trifft nach unserem Stammbaum nicht zu. Nach OPITZ<sup>29</sup> ist sie ein fakultatives Symptom, das nicht zu der erblichen Veranlagung gehört. Einige Autoren beschrieben die familiäre Nephritis auch in Verbindung mit einem nephrotischen Syndrom<sup>10, 20</sup>, wofür bei unserer Sippe keine Anhaltspunkte vorhanden sind.

Einen *wesentlichen Befund der pathologisch-anatomischen Untersuchung* stellen die *Schaumzellen* dar. Sie werden im Zusammenhang mit der hereditären Nephritis von zahlreichen Autoren beschrieben<sup>11, 12, 18, 20, 32, 35, 43, 48</sup>. WHALEN u. Mitarb.<sup>48</sup> haben in einer umfassenden Untersuchung an 210 Fällen von Glomerulonephritis und Pyelonephritis 15mal Schaumzellen gefunden, unter denen drei Fälle mit familiärer Nierenkrankheit belastet waren. Dagegen konnten sie bei 25 Patienten mit familiärem Nierenleiden keine Schaumzellen finden. Der Befund scheint demnach

für die hier zur Diskussion stehende Krankheit nicht spezifisch zu sein. Nach der Ansicht von PERKOFF<sup>34</sup> müssen diese Zellen nicht die histologische Manifestation des Grundleidens darstellen. Hingegen haben sie bei einer anderen Erbkrankheit, beim *Fabry-Syndrom*, eine spezifische Bedeutung. Diese Krankheit ist eine wahrscheinlich primäre Thesaurismose, bei der gewisse Serumlipide stark erhöht sind. Ein ähnlicher Befund wurde in unserer Sippschaft bei den beiden Knaben Hu. L. und D. He. erhoben. Wir vermuten deshalb, daß diese beiden Krankheiten miteinander verwandt sein könnten.

Auf die *Schwangerschaftstoxikose* beim Syndrom der hereditären Nephritis mit Schwerhörigkeit hat zuerst REYERSBACH<sup>35</sup> aufmerksam gemacht.

Nach OPITZ<sup>29</sup> häufen sich diese besonders bei den Müttern betroffener Kinder, was in unserem Stammbaum in den Familien Hu. und D. zutrifft. Es brauchen aber nicht alle Kinder dieser Familien geschädigt zu sein, was auch hier zutrifft. Eine Erklärung dafür liefert OPITZ<sup>29</sup> in der nephrotoxischen Wirkung von Placenta-extrakten, welche die Ursache gehäufte Aborte und Fehlgeburten sein könnten. Solche sind in unserem Stammbaum aber nur in der Familie St. W., bei einer nicht blutsverwandten Mutter vorgekommen. Die Frauen erreichen ein hohes Alter und sterben in der Regel nicht an diesem Leiden (<sup>29, 31, 37</sup>). Nur bei der Familie von WHALEN<sup>48</sup> sind drei Patientinnen mit Nierenaffektionen in jungen Jahren gestorben.

*Zusammenfassend* steht das *Nierenleiden* bei diesem Syndrom *im Vordergrund*, stellt es doch bei Männern nach chronisch progredientem Verlauf die Todesursache und bei Frauen während der Schwangerschaft eine große Gefahr dar. Die *Schaumzellen* könnten als direkte Folge einer noch unbekannten Fettstoffwechselstörung aufgefaßt werden. Ob es sich dabei um eine eigentliche Thesaurismose handelt, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, da Schaumzellen bisher nur in der Niere gefunden wurden.

## 2. Gehörschaden

In unserer Sippschaft sind von 27 Personen 12 beidseitig schwerhörig und 6 weitere haben Anzeichen einer Innenohrschädigung (Tabelle 3 und Abb. 8). Das Verhältnis zwischen schwerhörigen männlichen und weiblichen Mitgliedern ist 6:3, wobei die ersteren schwerer betroffen sind. Es ist auffallend, daß außer den drei verstorbenen Brüdern der zweiten Generation die schwersten Fälle von Schwerhörigkeit wieder in den zwei gleichen Familien Hu. und D. auftreten wie schon die Nierenaffektionen. In denselben Familien wurde ferner eine *Anomalie des Gehörgangs* in Form einer Verbiegung und Verengerung beobachtet, so in der Familie Hu. beidseitig, in der Familie D. einseitig links. Es handelt sich hier um ein Erbmerkmal, da es regelmäßig bei allen Familienmitgliedern, unabhängig vom Geschlecht auftritt. Mittelohrentzündungen spielen hier für das Gehör eine indifferente Rolle. Sie können einerseits an dem befallenen Ohr einen Schaden zurücklassen wie bei dem 16jähr. St. Ch., ohne eine

Schwerhörigkeit hohen Grades zu verursachen, andererseits können sie in gehörgeschädigten Familien ohne bleibende Schäden vorübergehen, wie dies bei dem 6jähr. D. Ha. der Fall ist.

Die Art der Schwerhörigkeit ist bei unserem Hauptfall Hu. L. eine cochleoneurale, d. h. eine Innenohrschwerhörigkeit mit einem Hörverlust der oberen Frequenzen. Bei den anderen schwerhörigen Sippenmitgliedern deutet eine gegenüber dem normalhörigen Untersucher bisweilen auffallende Verlängerung des Schwabachschen Versuchs ebenfalls auf eine Schädigung des Innenohrs (Tabelle 3). Spezialärztliche Untersuchungen mit Audiogramm liegen außer bei Hu. L. keine vor.

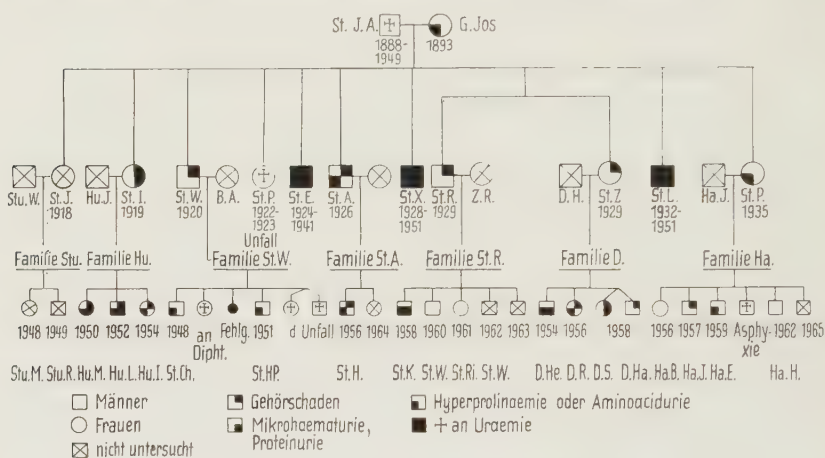


Abb. 8. Stammbaum der Familie St. (1964/65)

Wir können außerdem auf die *pathologisch-anatomische Untersuchung der Felsenbeine* von St. L. durch Herrn Prof. F. R. NAGER, Zürich, hinweisen, welche eine Atrophie der Nervenzellen in der Basalwindung des Ganglion spirale ergab. Wir betrachten diesen Befund als morphologisches Substrat und Beweis einer anatomischen Veränderung im Innenohr bei der hereditären Nephritis. Obschon ALPORT<sup>1</sup> die Schwerhörigkeit als Hauptsymptom erklärt hatte, haben spätere Autoren über familiäre Nephritis ohne Schwerhörigkeit berichtet<sup>12, 20, 25, 38, 49</sup>. Auch die von ALPORT beobachtete Schwerhörigkeit bei gesunden und nierenkranken Frauen stimmt nicht mit den Beobachtungen anderer Autoren überein<sup>30</sup>. In unserer Sippschaft sind von drei nierenkranken Patientinnen nur zwei schwerhörig.

In ca. 16% der publizierten Familien ist die Schwerhörigkeit klinisch evident, vor allem bei Männern mit stark vorgeschrittener Nierenschädigung<sup>1, 11, 29, 35, 37, 43</sup>. Nach ORTIZ<sup>29</sup> ist die Schwerhörigkeit ein fakultatIVES Symptom, und PERKOFF<sup>30</sup> anerkennt sie nicht mehr als Haupt-

symptom. Nach der Ansicht von KOPELMAN u. Mitarb.<sup>20</sup> und auch nach unserer Erfahrung bleibt sie das häufigste und wichtigste extrarenale Symptom, welches auch isoliert auftreten kann.

### 3. Veränderungen der Aminosäuren im Serum und Urin

In der Literatur sind bei 11 Sippschaften mit familiärer Nephritis Veränderungen des Gehalts einzelner Aminosäuren im Serum und im Urin festgestellt worden<sup>10, 20, 27, 30, 41, 46, 48, 49</sup> (Tabelle 6). Wir haben im Interesse einer möglichst umfassenden Untersuchung die Aminosäurebestimmungen im Serum und im Urin nur qualitativ durchgeführt. Für unsere Zwecke eignet sich die Methode der *Hochspannungselektrophorese* am besten, da sie als einzige Methode erlaubt, alle Mitglieder einer Familie nebeneinander zur Darstellung zu bringen und so einen Vergleich der Werte innerhalb der Familie zu ermöglichen. Mit dieser Methode war es möglich, trotz großer Schwankungen des Normalbereichs der Aminosäureausscheidung, der starken individuellen Unterschiede, besonders während des Wachstums, vor der Pubertät, und während der Schwangerschaft, und trotz der methodischen Fehlergrenzen, zwischen normalen und pathologischen Werten zu unterscheiden. Die Ausscheidung von Glycin ist starken individuellen Schwankungen unterworfen, so daß sie auch unter gleichen Bedingungen und innerhalb einer Familie nicht auf einen Normwert bezogen werden kann. Sie ist in jedem Chromatogramm mengenmäßig am bedeutendsten. In unserer Sippschaft finden wir bei 6 Personen eine Hyperprolinämie, welche bei dem 10jähr. D. He. am stärksten ist (Tabelle 5). Das *Hydroxyprolin* ist im Serum bei keinem Sippenmitglied erhöht. Eine Hyperglycinämie kommt bei 2 Mitgliedern vor. Andere Aminosäuren werden in keinem der Seren vermehrt gefunden. Die *Urinausscheidung der drei Aminosäuren* Prolin, Hydroxyprolin und Glycin ist sehr unterschiedlich. Die Angaben für die Normalausscheidung sind verschieden und von den Bestimmungsmethoden der einzelnen Autoren<sup>17, 20, 39</sup> abhängig. Alle unsere Familienmitglieder haben eine Hyperprolinurie, welche bei 10 stark, bei den restlichen 13 nur schwach ausgeprägt ist. Die Ausscheidung von Hydroxyprolin ist bei 10 Mitgliedern erhöht, am stärksten bei dem 8jähr. St. H. Dieser Knabe ist zugleich der einzige in der ganzen Sippschaft mit einer sicher pathologischen Hyperglycinurie. Die andern Familienmitglieder haben eine viel geringere Ausscheidung von Glycin, welche infolge der starken individuellen Schwankungen nicht genauer abgestuft werden kann.

Es ist auffallend, daß die *am stärksten betroffenen Familienmitglieder* wieder in den beiden Familien Hu. und D. vorkommen. Zudem weisen aber auch die drei Knaben St. Ch., St. H. P. und St. H. aus zwei andern Familien eine Hyperaminoacidurie auf. Diese Befunde gehen aber nicht

in jedem Fall mit den Symptomen der Nephritis und der Schwerhörigkeit parallel.

So hat unser Hauptfall Hu. L. nur eine geringe Hyperprolinämie und Hyperprolinurie, während bei seinen Schwestern Hu. M. und Hu. I. die Hyperprolinurien am deutlichsten sind. Keine der beiden Schwestern ist manifest schwerhörig und nur Hu. M. hat eine Hämaturie und Proteinurie. Die jüngere Hu. I. ist gesund.

In der Familie D. zeigt der 10jähr. D. He. mit dem *stärksten pathologischen Nierenbefund* auch die *stärkste Hyperprolinämie* und zudem eine Hyperglycinämie. Bei ihm läßt sich auch eine Hyperaminoacidurie nachweisen. Seine 6jähr. Schwester

Tabelle 6  
*Chronologische Übersicht der bisher publizierten Sippen mit hereditärer Nephritis und Schwerhörigkeit und Veränderungen der Aminosäuren im Serum und im Urin*

| Autoren                             | Jahr          | Sippen | Mitglieder | Nieren-symptome | Schwerhörigkeit | Veränderungen der Aminosäuren |
|-------------------------------------|---------------|--------|------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| ALPORT <sup>1</sup> *               | 1927          | 3      | 28         | 18              | 11              |                               |
| PERKOFF u. Mitarb. <sup>31</sup>    | 1951          | 1      | 141        | 44              | 15              |                               |
| REYERSBACH u. BUTLER <sup>35</sup>  | 1954          | 2      | 107        | 37              | 23              |                               |
| SOHAR <sup>43</sup>                 | 1954          | 2      |            | 8               | 7               |                               |
| STURTZ u. BURKE <sup>44</sup>       | 1956/58       | 2      | 323        | 6               | 21              |                               |
| GOLDBLOOM u. Mitarb. <sup>11</sup>  | 1956          | 1      | 44         | 4               | 2               |                               |
| HAMBURGER <sup>15</sup>             | 1956          |        |            | 1               | 1               |                               |
| PERKOFF <sup>31</sup>               | 1958          | 1      | 134        | 50              | 44              |                               |
| NIETH <sup>27</sup>                 | 1959          | 1      | 24         | 6               | 4               | qual. 0                       |
| GOLDMAN u. Mitarb. <sup>12</sup>    | 1959          | 1      | 32         | 11              | inkonstant      |                               |
| GRAHAM <sup>13</sup>                | 1959          | 1      | 20         | 13              | 7               |                               |
| WALLACE u. JONES <sup>46</sup>      | 1960          | 3      | 26         | 3               | 1               | qual. 4                       |
| MARIE u. Mitarb. <sup>25</sup>      | 1960          | 2      | 7          | 7               | 0 + 4           |                               |
| WHALEN u. Mitarb. <sup>48</sup>     | 1961          | 1      | 49         | 19              | 8               | qual. 0                       |
| WILLIAMSON u. Mitarb. <sup>49</sup> | 1961          | 3      | 52         | 14              | 0 + 5           | qual. 0                       |
| REUBI <sup>34</sup>                 | 1961          | 1      | 17         | 3               | 0               |                               |
| SCRIVER u. Mitarb. <sup>42</sup> ** | 1961          | 1      | 8          |                 |                 | quant. 4                      |
| DUBACH u. GSELL <sup>8</sup>        | 1962          | 1      | 26         | 4               | 4               |                               |
| JUNO <sup>18</sup>                  | 1962          | 14     | 238        | 68              | 33              |                               |
| SCHAFER u. Mitarb. <sup>39</sup> ** | 1962          | 1      | 102        | 20              | 9               | quant. 4                      |
| ROSENKRANZ <sup>38</sup>            | 1962          | 2      | 43         | 13              | 9               |                               |
| OPITZ <sup>29</sup>                 | 1962          | 1      | 52         | 14              | 6               |                               |
| BRAUN u. BAYER <sup>4</sup>         | 1962          | 1      | 48         | 2               | 4               |                               |
| FUHRMANN <sup>10</sup>              | 1963          | 1      | 30         | 7               | kein Nachw.     | qual. 3                       |
| KOPELMAN u. Mitarb. <sup>20</sup>   | 1964          | 1      | 4          | 3               | 0               | quant. 4                      |
| Total                               | 1927 bis 1964 | 47     | 1381       | 375 (ca. 29 %)  | 216 (ca. 16 %)  | 19 qual. davon 8 quant.       |

\* Gleicher Stammbaum wie GUTHRIE<sup>15</sup>, KENDALL und HERTZ<sup>21</sup> und HURST<sup>17</sup>

\*\* Gleiche Familie.

D. S., welche hochgradig schwerhörig ist und einen weniger stark pathologischen Urinbefund hat, weist dementsprechend auch eine weniger starke Veränderung im Gehalt der Aminosäuren im Serum und im Urin auf. Die Hyperaminoacidurie ist bei dem 8jähr. St. H. am deutlichsten, obwohl sie nicht mit Hyperprolinämie kombiniert ist. Klinisch ist der Knabe vollständig gesund. Auch die beiden Brüder St. Ch. und St. H. P. zeigen eine geringe Hyperaminoacidurie, welche bei letzterem mit einer Hyperprolinämie einhergeht. Beide sind klinisch gesund. Ihr Vater St. W. ist aber hochgradig schwerhörig und hat als einziger der Sippschaft eine Glucosurie.

In bezug auf die *vermehrte Ausscheidung anderer Aminosäuren* zeigen die Familien Ha. (Abb. 6) und St. A. sowie die Großmutter St. Jos. (Abb. 7) eine einheitliche Methylhistidinurie. Dieser Befund wird hier zum ersten Mal erhoben und mit ihm unterscheiden sich die beiden Familien deutlich von allen andern, bei denen keine Methylhistidinurie nachweisbar ist. Bei St. A. und Ha. P. liegt außerdem eine generalisierte Hyperaminoacidurie vor, welche aber bei Frau Ha. P. durch die Schwangerschaft bedingt ist und eine physiologische Erscheinung ohne irgendwelche Bedeutung darstellt.

Aus den verschiedenen Publikationen sei erwähnt, daß in der Familie von SCRIVER u. Mitarb.<sup>41</sup> (Tabelle 7) bei einem 12jähr. Mädchen mit Hämaturie und Hypoplasie der rechten Niere eine Hyperprolinämie mit 5facher Erhöhung der Plasmaprolinkonzentration beobachtet wurde. Bei den andern Geschwistern, von denen der Hauptfall, ein 5jähr. Knabe, und seine 13jähr. Schwester eine Hämaturie hatten und schwerhörig waren, sowie bei einem 3jähr., gesunden Schwes-terchen, war das Plasmaprolin weniger stark erhöht. In der Familie von KOPELMAN u. Mitarb.<sup>20</sup> war die Plasmaprolinkonzentration bei allen 4 Mitgliedern leicht erhöht.

Die Ausscheidung der drei Aminosäuren war in den beiden von SCRIVER u. Mitarb.<sup>41</sup> und KOPELMAN u. Mitarb.<sup>20</sup> (Tabelle 7) untersuchten Familien ebenfalls unterschiedlich. Das 12jähr. Mädchen mit der Hyperprolinämie in der Familie von SCRIVER u. Mitarb.<sup>41</sup> hatte eine vermehrte Ausscheidung aller drei Aminosäuren. Prolin wurde in 30facher, Hydroxyprolin in 20facher und Glycin in mehr als doppelter Normkonzentration ausgeschieden. Beim Hauptfall hatte nur die Prolinurie den 6fachen Normalwert erreicht. Während die andern Aminosäuren in normaler Konzentration ausgeschieden wurden. Ähnliche Verhältnisse wurden bei den beiden andern Geschwistern angetroffen. In der Familie von KOPELMAN u. Mitarb.<sup>20</sup>, in der überall eine Hyperprolinämie vorkam, war beim Hauptfall die Ausscheidung von Prolin auf das 150fache, bei seinen Geschwistern auf das 40fache bzw. das 8fache der Norm angestiegen. Während das Hydroxyprolin bei allen 3 Geschwistern 5–20 mal erhöht war, blieb die Glycinausscheidung bei 2 Geschwistern nur 4mal erhöht, beim dritten war sie normal.

Die *Ausscheidung zusätzlicher Aminosäuren* hat OHLSSON<sup>28</sup> bei zwei Brüdern mit kongenitaler Nierenstörung festgestellt. Dort wurden Alanin, Glutaminsäure, Histi- din und Threonin vermehrt ausgeschieden. NIETH<sup>27</sup> beschrieb eine Cysteinurie und WALLACE u. JONES<sup>46</sup> hatten in ihrer Sippschaft mit hereditärer Nephritis einige Mitglieder mit schweren generalisierten Aminoacidurien.

Eine *Interpretation der Aminoacidurie* bei der hereditären Nephritis lieferten zuerst WALLACE u. JONES<sup>46</sup>. Nach ihnen wird die Aminoacidurie durch einen hereditären Defekt verursacht, welcher gleichzeitig für die Glomerulonephritis verantwortlich sein soll. Die Aminoacidurie sei die

Tabelle 7. *Resultate der bisher publizierten quantitativen Bestimmungen der Aminosäuren im Serum und Urin bei zwei Sippschaften*

| Autor                                | Jahr | Proband  | Aminosäuren |                                                    |               |                                                    |        |                                                    |                                           |   | Nierenauffaktionen | Schwer-<br>hörigkeit |
|--------------------------------------|------|----------|-------------|----------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---|--------------------|----------------------|
|                                      |      |          | Prolin      |                                                    | Hydroxyprolin |                                                    | Glycin |                                                    |                                           |   |                    |                      |
|                                      |      |          | Serum       | Urin                                               | Serum         | Urin                                               | Serum  | Urin                                               |                                           |   |                    |                      |
|                                      |      |          | mg-%        | mg Amino-N<br>pro 100 ml,<br>Total-N,<br>unhydrol. | mg-%          | mg Amino-N<br>pro 100 ml,<br>Total-N,<br>unhydrol. | mg-%   | mg Amino-N<br>pro 100 ml,<br>Total N,<br>unhydrol. |                                           |   |                    |                      |
|                                      |      |          | Normalwerte |                                                    |               |                                                    |        |                                                    |                                           |   |                    |                      |
|                                      |      |          | 2,8         | 3,8                                                | < 8           | 0                                                  | < 2    | 1,4—1,9                                            | 76—374                                    |   |                    |                      |
| SCHAFER<br>u. Mitarb. <sup>39</sup>  | 1962 | ♂, 5 J.  | 7,9         | 49                                                 |               | 0,44                                               |        | 91                                                 | Hämaturie, Pyurie                         | + |                    |                      |
|                                      |      | ♀, 13 J. | 6,5         | 0                                                  |               | 0                                                  |        | 375                                                | Hämaturie                                 | + |                    |                      |
|                                      |      | ♀, 12 J. | 14,2        | 221                                                |               | 42                                                 |        | > 560                                              | Hämaturie, Pyurie                         | n |                    |                      |
|                                      |      | ♀, 3 J.  | 11,2        | 19                                                 |               | 4                                                  |        | 334                                                | —                                         | n |                    |                      |
| KOPELMAN<br>u. Mitarb. <sup>20</sup> | 1964 | ♂, 17 J. | 5,9         | 1500                                               |               | 25                                                 | 1,7    | 1700                                               | Nephrotisches Syndrom,<br>keine Hämaturie | n |                    |                      |
|                                      |      | ♂, 15 J. | 5,8         | 1040                                               |               | 45                                                 | 1,9    | 1420                                               | Nephrotisches Syndrom,<br>keine Hämaturie | n |                    |                      |
|                                      |      | ♀, 16 J. | 5,0         | 350                                                |               | 11                                                 | 1,7    | 1340                                               | —                                         | — |                    |                      |
|                                      |      | ♂, 44 J. | 4,6         | 65                                                 |               | 0                                                  | 1,4    | 210                                                | —                                         | — |                    |                      |

Manifestation einer angeborenen Organminderwertigkeit (intrinsic weakness), welche mit charakteristischen, pathologisch-anatomischen Veränderungen einhergehe. Eine andere Hypothese haben SCHAFER, SCRIVER u. EFRON in ihrer Arbeit von 1962<sup>39</sup> aufgestellt. Der gemeinschaftliche Nenner des vielseitigen Syndroms sei eine Störung im Aminosäurestoffwechsel, welche die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen extrarenalen Symptomen und der Nierenkrankheit erklären könne. Die Ursache dieser Störung liege in einem Enzymdefekt, der eine Blockierung des Prolinabbaus bewirke<sup>39, 44</sup>. Die Folge davon wäre einerseits eine Hyperprolinämie und andererseits eine Störung der Synthese des Zell-eiweißes aus den Aminosäuren, welche besonders die stoffwechselaktiven Zellen betreffe, wie z. B. die Tubuluszellen der Niere oder die Haarzellen im Cortischen Organ. Ein Funktionsausfall der letzteren wäre der Grund für die Innenohrschwerhörigkeit. SCRIVER, EFRON und SCHAFER<sup>39</sup> haben in einer neueren Arbeit die Verhältnisse experimentell überprüft und bestätigt. Die Rückresorption von Prolin wird von einem Transportmaximum ( $T_m$ ) bestimmt.

Wird bei einer extrarenal entstandenen Hyperprolinämie dieses  $T_m$  Prolin überschritten, so ist nicht nur die Rückresorption von Prolin, sondern infolge kompetitiver Hemmung auch diejenige von Hydroxyprolin und Glycin gestört. Die beiden letztgenannten Aminosäuren benützen mit dem Prolin ein gemeinsames Transportsystem<sup>41, 42</sup>. Hydroxyprolin und Glycin brauchen selbst im Plasma nicht erhöht zu sein.

Aufgrund dieser<sup>20, 41, 46</sup> und unserer eigenen Resultate ist festzustellen, daß die Hyperprolinämie und Aminoacidurie nicht direkt mit den übrigen Symptomen der hereditären Nephritis und Schwerhörigkeit vergesellschaftet sind.

Auch das Muster der Aminoacidurie ist nicht immer konstant. Es scheint wahrscheinlich, daß Hyperprolinämie und Hyperglycinämie prärenalen Ursprungs sind, und daß die daraus folgende Aminoacidurie von der Funktionstüchtigkeit der Nieren abhängt. Wir glauben, daß die primäre Schädigung in der Niere funktionell ist und schließen uns damit der Ansicht von LOWE u. BRUCK<sup>23</sup> an, welche als Entstehungsursache der meisten pathologischen Aminoacidurien eine Tubulusinsuffizienz annehmen. Ist diese schon weiter fortgeschritten, so kann die Hyperprolinämie und die daraus resultierende Hyperaminoacidurie auch nur renal bedingt sein. Eine solche tubuläre Insuffizienz kann sich aber auch einer rein prärenal bedingten Hyperprolinämie anschließen, womit dann eine kombinierte Form der Hyperprolinämie entstehen würde. Aus dem Fehlen einer erhöhten Plasmaprolinkonzentration, wie sie in unserer Sippschaft vorkommt, darf man noch nicht auf das Fehlen einer prärenalen Ursache schließen. Bei zahlreichen chronischen Stoffwechselstörungen kommt es infolge der Einsparungen im Proteinmetabolismus rascher zu einem Absinken der Total-N-Ausscheidung im Harn als zu einem Absinken der Aminosäureausscheidung, die noch längere Zeit normal bleibt und später infolge Nachlassens der Leistungen der Tubuluszellen sogar auch absolut ansteigen kann<sup>3</sup>. Damit würden die Abweichungen im Aminosäuregehalt des Serums und des Urins, welche wir bei unseren klinisch am schwersten betroffenen Sippenmitgliedern Hu. L. und D. S. vermissen, nicht gegen eine Stoffwechselstörung sprechen. Ihr Vorhanden-

sein und ihre Ausprägung sind nach unserer Ansicht einerseits von der Penetranz des Grundleidens und andererseits vom Grad der Nierenschädigung abhängig.

#### 4. Verschiedenes

**a) Laborbefunde** (Tabelle 3). Auf die Veränderungen der *Serumlipide* wurde schon weiter oben eingegangen. Als *Einzelbefund* imponiert bei St. W. (♂ 44jähr.) eine *Glucosurie*. Es konnte nicht abgeklärt werden, ob es sich dabei um einen Diabetes mellitus oder um eine renale Glucosurie handelt. In der Literatur beschrieb NIETH<sup>27</sup> bei drei Personen seines Stammbaums mit hereditärer Nephritis und Schwerhörigkeit eine Glucosurie und diskutierte darüber mit anderen Autoren<sup>48</sup> die Differentialdiagnose zum de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom.

Das Gesamteiweiß finden wir bei drei Personen erhöht und bei Hu. L. erniedrigt, was bei der starken Proteinurie von 3,6 g/24 Std verständlich ist. Die Serumelektrophorese zeigt außer geringen Abweichungen in den Globulinfractionen und in einem Fall bei den Albuminen keine nennswerten Veränderungen. Der Harnstoff ist bei allen Familienmitgliedern normal. Das Serum-Kreatinin ist bei Hu. L. erniedrigt, bei seiner Mutter Hu. I. und bei der schwangeren Frau Ha. P. erhöht.

Die Laborbefunde sind im allgemeinen wenig aufschlußreich. Nur bei unserem Hauptfall Hu. L. liefern sie den Beweis einer beginnenden Niereninsuffizienz. Auch nach PERKOFFs zusammenfassender Darstellung sind die Laborbefunde für die Diagnose der hereditären Nephritis mit Schwerhörigkeit nicht verwertbar<sup>30</sup>, bis im Terminalstadium die Nierenfunktionsproben eine manifeste Niereninsuffizienz anzeigen.

**b) Augensymptome.** In unserer Sippschaft erlitt der verstorbene St. L. im Alter von neun Jahren im Anschluß an eine Augenverletzung eine *Linsentrübung* und mußte sich später einer Staroperation unterziehen. Die bei unserem Hauptfall Hu. L. im Auge beobachteten diskreten Veränderungen an der Hornhaut, im Augenhintergrund und an der Linse sind pathologisch, erlauben aber noch keine eindeutige Diagnose. Bei den in der Literatur beobachteten Augenveränderungen handelt es sich um vordere oder hintere subcapsuläre Katarakte<sup>11, 18, 35</sup> und um Spherophakie<sup>43</sup> und Lenticonus<sup>18</sup>. Nach JUNOD<sup>18</sup> kommen Veränderungen in der Transparenz der Linse gelegentlich auch bei normalen Personen vor und müssen in diesem Zusammenhang mit Zurückhaltung beurteilt werden.

**c) Wachstumsstörungen.** Der in unserer Sippschaft verstorbene St. E. zeigte einen *Zwergwuchs* mit kretinoidem Habitus<sup>8</sup>. Im Alter von 17 Jahren war er bloß 137 cm groß. Von den überlebenden Sippenmitgliedern fallen die beiden Kinder Ha. J. (♂ 7jähr.) und D. S. (♀ 6jähr.) durch einen Wachstumsrückstand auf. Die andern befallenen Familienmitglieder sind normal groß.

Die Wachstumsverzögerung steht wahrscheinlich sekundär mit dem Grundleiden in Beziehung.

**d) Debilität.** Anomalien in der geistigen Entwicklung wurden bei zwei der drei verstorbenen Brüder, St. X. und St. L., beobachtet und als Debilität diagnostiziert<sup>8</sup>. In der gesamten überlebenden Nachkommenschaft sind keine weiteren Intelligenzdefekte bekannt. Auch psychische Krankheiten kamen nicht vor.

Diese Befunde, welche bisher nur in unserer Sippschaft erhoben wurden, sind im Zusammenhang mit dem Grundleiden mit Vorbehalt aufzunehmen, da die Familie aus einem Inzuchtgebiet stammt und Konsanguinität der Vorfahren nicht auszuschließen ist.

Andere klinische, extrarenale Symptome, wie sie in der Literatur als *Knochen- und Hautveränderungen*<sup>22</sup>, Veränderungen am *Zentralnervensystem* mit *cerebralen Funktionsstörungen* und *photogener Epilepsie*<sup>39</sup>, *Nierenhypoplasie*<sup>39</sup> und *Doppelmißbildungen der ableitenden Harnwege*<sup>1</sup> gefunden wurden, kommen in unserer Sippschaft nicht zur Beobachtung.

### 5. Vererbung (Abb. 8 und 9)

Als einzige cytogetenetische Untersuchung liegt von unserem Hauptfall Hu. L. eine *Chromosomenbestimmung* mit Kultur aus einer Muskelbiopsie mit einem normalen Resultat vor.

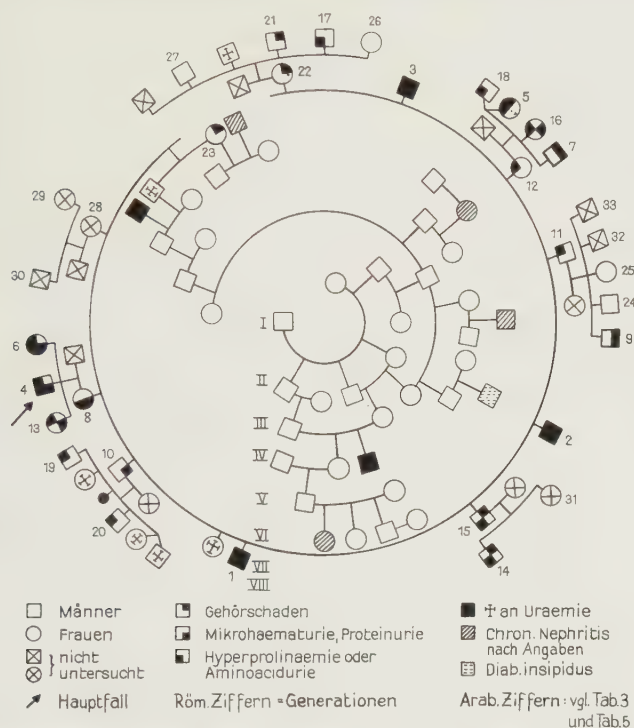


Abb. 9. Stammbaum der Familie St. mit väterlicher Aszendenz. I Erste Generation, um 1730; VIII letzte Generation (1964/65). (Die sorgfältigen Nachforschungen für den vorliegenden Stammbaum verdanken wir Herrn H. RELLSTAB, Glarus/Schweiz)

Wir können an unserem väterlichen Stammbaum, der bis auf das Jahr 1730 zurückreicht und in 8 Generationen 13 Personen mit Nierenkrankheiten aufzuweisen hat (Abb. 9) ersehen, daß in den zwei letzten Generationen vornehmlich die beiden Familien Hu. und D. von der hereditären Nephritis mit Schwerhörigkeit betroffen sind.

Die Mütter der beiden Familien Hu. und D. sind Schwestern der drei verstorbenen Brüder St. E., St. X. und St. L. Beide sind schwerhörig und hatten während der letzten Schwangerschaften Zeichen bedrohlicher Niereninsuffizienz. Von ihren Nachkommen ist je ein Kind schwer befallen, nämlich der 12jähr. Knabe Hu. L., unser

Hauptfall und das 6jähr. Mädchen D. S. Zwei weitere Kinder aus denselben Familien haben nur Nierensymptome, ohne schwerhörig zu sein.

In unserem Stammbaum kommen ferner zwei *Zwillingspaare* vor, das erste Paar D. Z., St. R. in der zweiten Generation, und das zweite Paar D. S., D. Ha. in der dritten. Beide Zwillingspaare sind zweieinig und verschiedengeschlechtlich. In beiden Paaren sind die weiblichen Zwillinge, D. Z. bzw. D. S., stärker betroffen als die männlichen, St. R. bzw. D. Ha.

Aus der zweitletzten Generation gibt es noch zwei stark schwerhörige Brüder, St. W. (44jähr.) und St. A. (38jähr.), die beide nierengesund sind. Ihre Kinder sind in bezug auf Gehör und Nieren jetzt noch symptomlos, aber bei allen sind Veränderungen im Gehalt der Aminosäuren im Serum und Urin nachweisbar.

Es werden heute *drei Möglichkeiten des Erbgangs* in Erwägung gezogen: — dominant, einfach autosomal<sup>1, 14</sup> — dominant, einfach geschlechtsgebunden<sup>30</sup> — bevorzugte Segregation mit chromosomaler Assoziation<sup>5</sup>.

Der Erbgang zeigt in unserer Sippschaft keine eindeutige Gesetzmäßigkeit. Aus dem ähnlichen Befall zweier Familien kann man höchstens feststellen, daß die betroffenen Frauen, seien sie nun schwerhörig oder nierenkrank, das Erbleiden leichter weitergeben als die nichtbetroffenen Frauen und auch Männer. Die nierenkranken Männer erzeugen keine Nachkommen, da sie frühzeitig an der Niereninsuffizienz sterben.

Es ist bekannt, daß zwischen der Vererbung von Nephritis und Schwerhörigkeit Dissoziationen bestehen, so daß die Träger sowohl das eine wie auch das andere Symptom, oder beide kombiniert, übertragen können<sup>29</sup>. Familienmitglieder mit hereditärer Innenohrschwerhörigkeit ohne klinisch manifeste Nierenstörung können nur die Nierenstörung übertragen<sup>30</sup>. Dafür gibt es in unserem Stammbaum kein Beispiel. Die Mehrzahl der Autoren nimmt eine Übertragung durch betroffene oder nicht betroffene Frauen an, wie sie beide in unserer Sippschaft auch vorkommen. Es sind aber auch schwerhörige männliche Überträger bekannt<sup>31, 32</sup>. KOPELMAN u. Mitarb.<sup>20</sup> berichteten von einem Vater mit symptomloser Proteinurie, der die Aminosäurestoffwechselstörung auf seine Kinder übertragen hatte.

Diese Autoren<sup>20</sup> erklären sich die *Hyperprolinämie*, die in drei Familien hereditär vorkommt, aber nicht mit den gleichen Nierenkrankheiten verbunden ist, entweder als Defekt mit inkompletter Penetranz oder als Mutation einer schon mit hereditärer Nephritis befallenen Familie. Nach der neusten Arbeit von EFRON<sup>9</sup> kann der gestörte Abbau von Prolin und Hydroxyprolin auch als „Stummer“ Faktor betrachtet werden, der nur von der einen elterlichen Seite vererbt wird. Beim Zusammentreffen mit der Genanomalie aus der andern, nierengeschädigten elterlichen Aszendenz kann dann ein ernsthaftes Leiden resultieren. In unserem Stammbaum nimmt das Nierenleiden seinen Ursprung in der väterlichen Aszendenz, während die Großmutter (St. Jos.) selbst eine Aminoacidurie aufweist. OPITZ<sup>29</sup> rechnet, unabhängig von der Art der Vererbung mit 50% nierenkranker oder schwerhöriger Nachkommen.

Die Übertragung ist unseres Erachtens nicht geschlechtsgebunden. Es ist ein autosomaler biochemischer Defekt im Zellstoffwechsel anzunehmen, welcher die verschiedenen Symptome erst sekundär hervorruft und welche einzeln oder kombiniert beim Träger nicht nachweisbar zu sein brauchen.

### Zusammenfassung

Es wird ein Stammbaum mit hereditärer Nephropathie und Schwerhörigkeit beschrieben (der erste in der Schweiz). Ausgangspunkt der Untersuchung sind drei Brüder aus der zweiten Generation, welche in jungen Jahren an den Folgen einer chronisch progredienten Niereninsuffizienz und mit doppelseitiger Innenohrschwerhörigkeit gestorben waren. Die Befunde der beiden autopsisch untersuchten Fälle zeigten eine chronische Glomerulonephritis mit Schrumpfniere. Eine histo-pathologische Untersuchung der Felsenbeine bei einem der drei Brüder ergab eine Atrophie der Nervenzellen im Ganglion spirale des Nervus acusticus. Der Hauptfall unserer Sippschaft, ein jetzt 12jähr. Knabe, welcher gleichschwer wie seine drei verstorbenen Onkel betroffen ist, und bei dem das Erbleiden progredient verläuft, konnte mit zahlreichen Spezialuntersuchungen näher beurteilt werden. Als neue zusätzliche Symptome fanden sich bei ihm eine Erhöhung der Serumlipide und fettstoffhaltige Schaumzellen im Interstitium der Niere.

In der ganzen Sippschaft, welche im Jahre 1964 aus der Großmutter und 29 Mitgliedern der zwei letzten Generationen bestand, konnten klinisch und biochemisch 24 Personen (7 Erwachsene und 17 Kinder aus drei Generationen) untersucht werden. Bei 12 Mitgliedern war ein doppelseitiger Hörschaden im Innenohr und bei 3 Nachkommen ein Wachstumsrückstand vorhanden, der bei einem der drei verstorbenen Brüder die Grade eines Zwergwuchses angenommen hatte.

Biochemische Untersuchungen zeigten bei 6 Mitgliedern eine Mikrohämaturie, welche bei 4 Mitgliedern mit einer Proteinurie vergesellschaftet war. Der Urinstickstoff war bei allen Sippenmitgliedern normal. Von sieben auf Cholesterin untersuchten Seren wiesen fünf eine Hypercholesterinämie auf. Bei den zwei am schwersten betroffenen Nachkommen waren die Serumlipide stark erhöht. Dieser Befund, wie auch der Nachweis fettstoffhaltiger Schaumzellen in der Niere führt zur Annahme, daß das vorliegende Erbleiden auf einer Fettstoffwechselstörung beruht.

Die Aminosäurebestimmung im Serum ergab bei 6 Personen eine leichte Hyperprolinämie, bei 2 Personen eine Hyperglycinämie, während Hydroxyprolin bei allen Mitgliedern in normaler Konzentration vorhanden war. Die Aminosäurebestimmungen im Urin ergaben bei 23 Personen eine Hyperprolinurie, welche bei 3 Mitgliedern stark, bei 7 mittelmäßig und bei 13 nur schwach ausgeprägt war. 16 Personen hatten eine vermehrte Ausscheidung von Hydroxyprolin. Die Ausscheidung von Glycin, infolge großer individueller Schwankungen schwer zu beurteilen, war bei einem 8jähr. Knaben sicher pathologisch ausgefallen. Dieser Knabe ist das einzige Sippenmitglied mit deutlicher Hyperaminoacidurie von Prolin, Hydroxyprolin und Glycin ohne klinische Symptome. In seiner Familie

trat die Hyperaminoacidurie generalisiert auf. In drei Familien beobachtet wir eine zusätzliche Ausscheidung von Methylhistidin.

Das Problem der Vererbung wurde anhand einer Chromosomenuntersuchung unseres Hauptfalls mit normalem Resultat und anhand eines großen Familienstammbaums über acht Generationen, der bis ca. 1730 zurückgeht, erörtert, auf welchem das Erbleiden bis in die vierte Generation der väterlichen Aszendenz zurückverfolgt werden konnte. Der Defekt erwies sich als nicht geschlechtsgebunden. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um eine autosomale Vererbung mit großem Einfluß des Geschlechtsektors. Der Nachweis von Schaumzellen und einer Hyperlipidämie scheint uns für die Diagnose dieser Erbkrankheit wichtig.

### Literatur

- <sup>1</sup> ALPORT, A. C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. med. J. (1927) **I**, 504.
- <sup>2</sup> ANTENER, I., et J. F. BURI: Electrophorèse sous hautvoltage. Exposé d'une technique et son application à quelques problèmes de biologie clinique. Ann. Biol. clin. **21**, 427 (1963).
- <sup>3</sup> BERGER, H.: Aminoacidurie und Hyperaminoacidurie. Physiologie und Pathologie der Aminosäure-Ausscheidung im Harn und deren klinische Bedeutung. Basel u. New York: S. Karger 1959.
- <sup>4</sup> BRAUN, F. C., and J. F. BAYER: Familial nephrosis associated with deafness and congenital urinary tract anomalies in siblings. J. Pediat. **60**, 33 (1962).
- <sup>5</sup> COHEN, M. M., G. CASSADY, and B. L. HANNA: A genetic study of hereditary renal dysfunction with associated nerve deafness. Amer. J. hum. Genet. **13**, 379 (1961).
- <sup>6</sup> CUSWORTH, D. C., and C. E. DENT: Renal clearances of amino acids in normal adults and in patients with aminoaciduria. Biochem. J. **74**, 550 (1960).
- <sup>7</sup> DICKINSON, W. H.: Diseases of the kidney **1**, 379 (1875). A treatise on albuminuria. Wood N. Y. 107 (1881).
- <sup>8</sup> DUBACH, U. C., and O. GSELL: Alport's syndrome. Lancet **1962 I**, 159.
- <sup>9</sup> EFRON, M. L.: Aminoaciduria. New Engl. J. Med. **272**, 1107 (1965).
- <sup>10</sup> FUHRMANN, W.: Das Syndrom der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport Syndrom). Dtsch. med. Wschr. **88**, 525 (1963).
- <sup>11</sup> GOLDBLOOM, R. B., F. C. FRASER, D. WAGNER, M. ARNOWITZ, and F. W. WIGLOS WORTH: Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions. Pediatrics **20**, 241 (1957).
- <sup>12</sup> GOLDMAN, R., and G. C. HABERFELDE: Hereditary nephritis. Report of a kindred. New Engl. J. Med. **261**, 734 (1959).
- <sup>13</sup> GRAHAM, J. B.: Hereditary chronic kidney disease: an alternative to partial sex-linkage in the Utah kindred. Amer. J. hum. Genet. **11**, 333 (1959).
- <sup>14</sup> GUTHRIE, L. G.: "Idiopathic" or congenital hereditary and family hematuria. Lancet **1902 I**, 1243.
- <sup>15</sup> HAMBURGER, J., J. CROSNIER, J. LISSAC et J. NAFFAH: Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité. J. Urol. (Baltimore) **62**, 113 (1956).
- <sup>16</sup> HURST, A. F.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Guy's Hosp. Rep. **73**, 368 (1923).
- <sup>17</sup> JAGENBURG, O. R.: Urinary excretion of free amino acids and other amino compounds in human. Scand. J. clin. Lab. Invest. **11**, Suppl. 43, 1 (1959).
- <sup>18</sup> JUNOD, J. P.: La néphropathie héréditaire avec surdité et atteinte oculaire. Méd. et Hyg. (Genève) Nr 591, 350 (1963).

- <sup>19</sup> KENDALL, G., and A. F. HERTZ: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Guy's Hosp. Rep.* **66**, 137 (1912).
- <sup>20</sup> KOPELMAN, H., A. M. ASATOOR, and M. D. MILNE: Hyperprolinaemia and hereditary nephritis. *Lancet* **1964 II**, 1075.
- <sup>21</sup> LATHEM, W., K. BAKER, and S. E. BRADLEY: Urinary amino acid excretion in renal disease, with observations on the Fanconi syndrome. *Amer. J. Med.* **18**, 249 (1955).
- <sup>22</sup> LICHTWITZ, A., S. DE SÈZE, D. HIOCO, PH. BORDIER, R. PARLIER et M. STRAUSS: Le métabolisme phosphocalcique dans les néphrites avec lésions du squelette. *Sem. Hôp. Paris* **34**, 915 (1958).
- <sup>23</sup> LOWE, CH. U., and E. BRUCK: Primary chronic metabolic acidosis with organic aciduria. *Moderne Probleme der Pädiatrie* **3**, 509 (1958). Basel u. New York: S. Karger.
- <sup>24</sup> MABRY, C. CH., and W. R. TODD: Quantitative measurement of individual and total free amino acids in urine. *J. Lab. clin. Med.* **61**, 146 (1963).
- <sup>25</sup> MARIE, J., P. ROYER, R. HABIB, H. MATTHIEU et R.-J. REVEILLAUD: La néphropathie haématurique héréditaire avec surdité. *Sem. Hôp. Paris* **36**, 552 (1960).
- <sup>26</sup> MEILMAN, ED., A. M. URIVETZKY, and CL. M. RAPOPORT: Urinary hydroxyproline peptids. *J. clin. Invest.* **42**, 40 (1963).
- <sup>27</sup> NIETH, H.: Beitrag zum Syndrom der hereditären Haematurie, Nephropathie und Schwerhörigkeit. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **65**, 644 (1959).
- <sup>28</sup> OHLSSON, L.: Congenital renal disease, deafness and myopia in one family. *Acta med. scand.* **174**, 77 (1963).
- <sup>29</sup> OPTIZ, J., and F. TYLER: Hereditary hematuria. Hereditary developmental and immunologic aspects of kidney disease. METCOFF, J.: The National kidney disease foundation, Northwestern University Press 1962.
- <sup>30</sup> PERKOFF, G. T.: Familial aspects of diffuse renal diseases. *Ann. Rev. Med.* **15**, 115 (1964).
- , C. A. NUGENT, jr., D. A. DOLOWITZ, F. E. STEPHENS, W. H. CARNES, and F. H. TYLER: A follow-up study of hereditary chronic nephritis. *Arch. intern. Med.* **102**, 733 (1958).
- , F. E. STEPHENS, D. A. DOLOWITZ, and F. H. TYLER: A clinical study of hereditary interstitial pyelonephritis. *Arch. intern. Med.* **88**, 191 (1951).
- <sup>33</sup> PROCKOP, D. J.: Isotopic studies on collagen degradation and the urine excretion of hydroxyproline. *J. clin. Invest.* **43**, 453 (1964).
- <sup>34</sup> REUBL, F.: Néphrite hématurique familiale. *Schweiz. med. Wschr.* **91**, 716 (1961).
- <sup>35</sup> REYERSBACH, G. C., and A. M. BUTLER: Congenital hereditary hematuria, *New Engl. J. Med.* **251**, 377 (1954).
- <sup>36</sup> RICHTERICH, R., u. K. LAUBER: Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. VIII. Mitt. über Ultramikromethoden im klinischen Laboratorium. *Klin. Wschr.* **40**, 1252 (1962).
- <sup>37</sup> ROBIN, E. D., F. H. GARDNER, and S. A. LEVINE: Hereditary factors in chronic Bright's disease. A study of two affected kindreds. *Trans. Ass. Amer. Phycns* **70**, 140 (1957).
- <sup>38</sup> ROSENKRANZ, A.: Hereditäre Nephritis. *Ann. paediat. (Basel)* **201**, 365 (1963).
- <sup>39</sup> SCHAFER, I. A., CH. R. SCRIVER, and M. L. EFRON: Familial hyperprolinemia, cerebral dysfunction and renal anomalies occurring in a family with hereditary nephropathy and deafness. *New Engl. J. Med.* **267**, 51 (1962).
- <sup>40</sup> SCRIVER, C. R., M. L., EFRON, and I. A. SCHAFER: Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinemia. *J. clin. Invest.* **43**, 374 (1964).

- <sup>41</sup> SCRIVER, C. R., I. A. SCHAFER, and M. L. EFRON: New renal tubular amino-acid transportsystem and new hereditary disorder of amino-acid metabolism. *Nature (Land.)* **192**, 672 (1961).
- <sup>42</sup> — — — Evidence for arenal tubular aminoacid transport system common to glycine, *L*-proline and hydroxy-*L*-proline. (Abstr.) *J. clin. Invest.* **40**, 1080 (1961).
- <sup>43</sup> SOHAR, E.: Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. A new heredo-familial syndrome. *Arch. intern. Med.* **97**, 627 (1956).
- <sup>44</sup> STURTZ, G. J., and E. C. BURKE: Syndrome of hereditary hematuria, nephropathy and deafness. *Proc. Mayo Clin.* **33**, 289 (1958).
- <sup>45</sup> THOMSON, M. W. D., and H. F. MACAULEY: Influenza as an aetiological factor in nephritis. *Lancet* **1920 I**, 481.
- <sup>46</sup> WALLACE, I. R., and I. H. JONES: Familial glomerulonephritis and aminoaciduria. *Lancet* **1960 I**, 941.
- <sup>47</sup> WEICHSELBAUM, T. E.: Accurate and rapid method for determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Amer. J. clin. Path.* **10**, 40 (1946).
- <sup>48</sup> WHALEN, R. E., S. HUANG, E. PESCHEL, and H. D. MCINTOSH: Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells. *Amer. J. Med.* **31**, 171 (1961).
- <sup>49</sup> WILLIAMSON, D. A. J.: Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. *Lancet* **1961 II**, 1321.
- <sup>50</sup> ZENDER, R., et A. FALBRIARD: Analyses automatiques de la créatinine dans le sang et dans l'urine. *Clin. chim. Acta* **12**, 183 (1965).

### Summary

The first Swiss kindred with hereditary nephritis and deafness is reported. 24 out of 36 sibs were examined clinically and biochemically. 3 brothers of the second generation died from progressive renal insufficiency at the ages of 17, 19 and 23 years respectively. Autopsy showed in one case an atrophy of the auditive nerve. Examination of the propositus, a 12 year old boy, showed a normal anatomy of the kidneys and urinary tract, lipid containing foam cells in the interstitial tissue and thickening of the basal glomerular membrane with kidney biopsy. 12 persons of the sibship had impairment of hearing due to bilateral defect of the inner ear. Haematuria was found in 6 cases, 4 of which also showed marked proteinuria. Blood pressure was within normal limits in all cases. Hypercholesterinaemia was found in 5 out of 7 cases examined; hyperlipidaemia being present in 2. Serum urea and creatinine were normal in all. Examination of serum and urine aminoacids with the aid of high voltage electrophoresis revealed hyperprolinaemia in 6 cases, whereas, hyperaminoaciduria with proline, hydroxyproline and glycine was found in 7. In 3 families pronounced excretion of methylhistidine was discovered. Although the mode of heredity could not be elucidated, it is likely that the illness is inherited, according to a large genealogical tree dating back to 1730, by an autosomal mechanism with important influence of the sex chromosomes.

Dr. F. C. MINDER  
Medizinische Universitäts-Poliklinik  
Basel/Schweiz, Hebelstr. 1

Es bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. O. GSELL und Herrn P. D. Dr. U. C. DUBACH von der Medizinischen Poliklinik in Basel meinen besonderen Dank für ihre wertvolle Hilfe auszusprechen, ohne die diese Arbeit nicht zustandegekommen wäre. Ferner danke ich den Direktoren der verschiedenen Universitätskliniken und -institute von Basel, Zürich und Genf, den Direktoren der Kliniken und Institute von St. Gallen und den Chefärzten der Bezirksspitäler von Rorschach, Grabs, Flawil und Lachen für ihre großzügige Unterstützung in dieser Arbeit. Schließlich bin ich ebenfalls den vielen Hausärzten zu Dank verpflichtet, welche mir über die untersuchten Familien wertvolle Unterlagen und ihre Laboratorien für die Urin- und Blutuntersuchungen zur Verfügung stellten.

